Molekülkomplexe und Radikalbildung von Arzneimitteln mit Imidazolinteilstruktur

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Mohamed El - Sayed Abdel-Hamid
aus Alexandria/Ägypten
1983

Molekülkomplexe und Radikalbildung von Arzneimitteln mit Imidazolinteilstruktur

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Mohamed El - Sayed Abdel-Hamid
aus Alexandria/Ägypten
1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1983
Dekan: Professor Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter: Professor Dr. K.-A. Kovar
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1979 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. K.-A.Kovar am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im Oktober 1982 abgeschlossen.

Herrn Professor Dr. K.-A.Kovar danke ich herzlich für die wertvollen Anregungen,die Unterstützung und die Überlassung des Arbeitsplatzes. Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) danke ich für das gewährte Stipendium sowie die Finanzierung des Schreibens und Druckens dieser Dissertation. Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Professor Dr.K.-A.Kovar und meinen Kollegen im Labor danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Frau und meinen Kindern danke ich für die Geduld,
die sie mir während dieser Zeit oft entgegenbringen mußten.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung 1

II. Umsetzung der Imidazolinbasen mit Iod als σ-Acceptor

1. Elektronenspektroskopische Untersuchungen 3
2. Auswertung der IR-Spektren 5
3. FIR-Untersuchungen 7
4. ^{1}H-NMR-Auswertungen
4.1. Übersicht der chemischen Verschiebungen der Protonen in den Imidazolinbasen 11
4.2. Molekülkomplexe mit Iod 15
5. Nachweis der Komplexbildung mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie
5.1. Übersicht der Kohlenstoffresonanzen in den Imidazolinbasen 19
5.2. ^{13}C-NMR-Untersuchungen der Molekülkomplexe mit Iod ... 23
6. Stöchiometrische Zusammensetzung der Molekülkomplexe 29
7. Bestimmung der Assoziierungskonstanten 31
8. Strukturvorschläge für die CT-Komplexe der Imidazolinbasen mit Iod 33
9. Quantitative Bestimmung der Imidazolinbasen über Iod-EDA-Komplexe 35

III. Reaktionen der Imidazolinbasen mit π-Acceptoren

1. Umsetzung mit 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan (TCNQ) .. 38
2. Reaktionen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) 48
3. Umsetzung mit p-Chloranil 56
4. Umsetzung mit Nitrofluorenonen 67

IV. Dünnschichtchromatographische Detektion der Imidazolinbasen durch CT- und Radikalbildung 77

V. Zusammenfassung 80

VI. Experimenteller Teil 86

VII. Literaturverzeichnis 130

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0010

I. Einleitung

Charge-Transfer-Komplexe (CT) bzw. Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe (EDA) sind für die Pharmazie insofern von großem Interesse, als sie einerseits Einfluß auf Löslichkeit, Freisetzungsrate, Resorption und Toxizität besitzen, andererseits zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von Arzneisubstanzen herangezogen werden können[1]. Sie sind spontane Verbindungen aus σ -, π- oder n-Elektronendonatoren mit geringem Ionisierungspotential (< 96.5 KJ/mol) und verschiedenen σ- oder π -Acceptoren. Sie weisen niedrige freie Bildungsenthalpien (0.5 - 4.5 Kcal/mol) auf. In polaren Lösungsmitteln gehen sie gerne in Radikale über. In der Literatur werden EDA-Komplexe von N-haltigen Basen (als n-Donatoren) und Halogenen (als σ-Acceptoren) beschrieben[1,2,3]. Die intensiven CT-Banden von aliphatischen Aminen[3], Alkaloiden[4] und Lokalanaethetika[5] mit Iod bei 285 und 365 nm in den Elektronenspektren werden dabei zur empfindlichen Bestimmung dieser Arzneistoffe herangezogen.
Aromatische Amine bilden mit Polynitroaromaten EDA-Komplexe vom n, π-Typ[6]. So führt die Umsetzung von Procain mit s-Trinitrobenzol zu einer nichtionischen CT-Verbindung, deren Struktur durch W.Mayer[7] mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektroskopie geklärt werden konnte. Ähnlich reagieren auch aromatische Kohlenwasserstoffe und N-Alkylanilin mit 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan, 1,4-Dinitrobenzol und s-Trinitrobenzol. Die Assoziationskonstanten dieser Komplexe wurden durch ^{1}H-NMR berechnet und mit den K_C^{CT}-Werten aus den optischen Methoden verglichen[8,9]. Bei der Umsetzung von n-Donatoren mit Tetracyanochinodimethan in polaren Lösungsmitteln stellten Taha und Rücker[10] eine Radikalionenbildung fest. Von den Chinonen wurden häufig p-Chloranil und Dichlordicyanobenzochinon als π-Acceptoren verwendet[2,11-13].

Die Wechselwirkungen von p-Chloranil und Dichlordicyanobenzochinon führten nicht nur zu einer Komplexbildung, sondern es wurden auch Radikalionen beobachtet[14-16]. Aromatische Kohlenwasserstoffe gehen mit Nitrofluorenonen[17-20] kristalline CT-Molekülkomplexe ein. Die Umsetzung von n-Donatoren wie Procain mit Tetranitrofluorenon in polaren Lösungsmitteln verläuft analog der Umsetzung mit Tetracyanochinodimethan[5,7]. Schließlich wurden π-Acceptoren für die dünnschichtchromatographische Detektion verschiedener Arzneimittel wie Alkaloide[21] oder Procain[5] angewendet.

Imidazolinbasen zeigen in den Elektronenspektren im allgemeinen geringe Absorptionen und sollten einer empfindlichen Bestimmung über Komplexbildung zugänglich gemacht werden können.

Ziel dieser Arbeit war es daher einige Arzneimittel, die eine Imidazolinteilstruktur aufweisen mit verschiedenen σ- und π-Acceptoren umzusetzen, deren Strukturen zu bestimmen und für eine quantitative Auswertung heranzuziehen. Für die Untersuchungen wurden die Rhinologika Naphazolin, Oxymetazolin und Xylometazolin, das Antihypertonikum Tolazolin und das Antihistaminikum Antazolin ausgewählt. Als Acceptoren sollten Iod, 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan, 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon, p-Chloranil, 2,4,5,7-Tetranitrofluorenon und 9-Dicyano-2,4,7-trinitrofluorenon auf ihre Eignung geprüft werden.

II. Umsetzung der Imidazolinbasen mit Iod als σ-Acceptor

1. Elektronenspektroskopische Untersuchungen

Zu einer Lösung der Imidazolinderivate in Chloroform wird ein Überschuß an Iod im gleichen Lösungsmittel bei Raumtemperatur gegeben (Abb.1). Dabei ändert sich die Farbe des Iods von Violett nach Gelb. Zwischen 250 nm und 400 nm erscheinen zwei intensive Maxima, die für die Bildung eines EDA-Komplexes zwischen Iod und Base charakteristisch sind[2]. Imidazolinbasen geben mit unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff ohne Iodzusatz ebenfalls schwache EDA-Verbindungen[22], jedoch ist deren Absorption im UV-Bereich weitaus geringer als in den Imidazolin-Iod-Komplexen. Die Zugabe von Iod bewirkt eine Erhöhung der Maxima bei 290 nm um das vier- (Naphazolin) bis zwölffache (Oxymetazolin)(Tab.1) und ermöglicht so einen empfindlicheren Nachweis der betreffenden Substanzen. Im sichtbaren Bereich zeigen nur die Komplexe mit Iod eine Absorption,nicht jedoch die Komplexe mit dem Lösungsmittel.
Die Beständigkeit der Molekülkomplexe ist von der Verdünnung, von der Temperatur und vom pH abhängig. Bei starker Verdünnung, erhöhter Temperatur ($> 40^{o}$) und beim Ausschütteln mit Mineralsäuren erscheint wieder die violette Farbe des Iods. Ebenso bilden Lösungsmittel , wie Methanol, die n-Elektronen besitzen mit Iod CT-Komplexe. Solche Lösungsmittel verhindern kompetitiv die Ausbildung der CT-Verbindungen mit den Imidazolinbasen[2].

Abb.1: Elektronenspektren der Imidazolinbasen in $CHCl_3$ mit (---) und ohne (——) Iod-Zusatz (c= $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l) a) Oxymetazolin (c= $3,85 \cdot 10^{-5}$ mol/l); b) Antazolin (c= $3,71 \cdot 10^{-5}$ mol/l); c) Xylometazolin (c= $4,1 \cdot 10^{-5}$ mol/l); d) Tolazolin (c= 10^{-4} mol/l); e) Naphazolin

Tab.1: Molare Extinktionskoeffizienten der freien und der komplexierten Verbindungen

Imidazolinbasen			Imidazolin-Iod-Komplexe		Imidazolinbasen in polaren Lösungsmitteln bzw. Mineralsäuren[23]	
	$\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (nm)	$\varepsilon_{\lambda}^{D}$	$\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (nm)	$\varepsilon_{\lambda}^{CT}$	$\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (nm)	$\varepsilon_{\lambda}^{D}$
Oxymetazolin	290	3000	290	34900	280 (Wasser)	1500
			365	19500		
Antazolin	285	2100	290	24900	240 (0,1N-HCl)	15000
			365	14500	290	2000
Xylometazolin	280	2000	290	22300	266 (0,1N-H_2SO_4)	220
			365	12400		
Tolazolin	280	1900	290	19500	255 (Ethanol)	240
			365	11800	265	170
Naphazolin	280	7100	285	28500	270 (0,1N-HCl)	5600
			360	9300	280	6500
					288	4500
					290	4500

2. Auswertung der IR-Spektren

Ein Vergleich der IR-Spektren der Imidazolinbasen-Iod-Komplexe und der Imidazolinbase zeigt, daß diese Spektren nahezu identisch sind. (vgl. Abb. 44 a,b und Abb. 45 a,b im Experimentellen Teil). Imidazolinbasen weisen bei 3150 cm^{-1} NH-Valenzschwingungen, bei 2880 cm^{-1} und 2950 cm^{-1} CH-Valenzschwingungen, bei 1500 cm^{-1}, 1600 cm^{-1} C=C-Valenzschwingungen und zwischen 1240-1300 cm^{-1} C-N-Valenzschwingungen auf.

Diese Banden findet man in den Spektren der EDA-Komplexe bei ungefähr denselben Wellenzahlen. Beim Oxymetazolin-Iod (Abb. 2a,b) überlagern sich die OH- (3450 cm^{-1}) und NH-Valenzschwingungen (3380 cm^{-1}) zu einer breiten Bande (3100 cm^{-1}). Die C-N-Valenzschwingung (1240 cm^{-1}) wird zu tieferen Wellenzahlen verschoben (1215 cm^{-1}). Die Intensität des Signals ist schwächer. Vermutlich erfolgt hier die Komplexbildung auch über die phenolische Hydroxylgruppe.

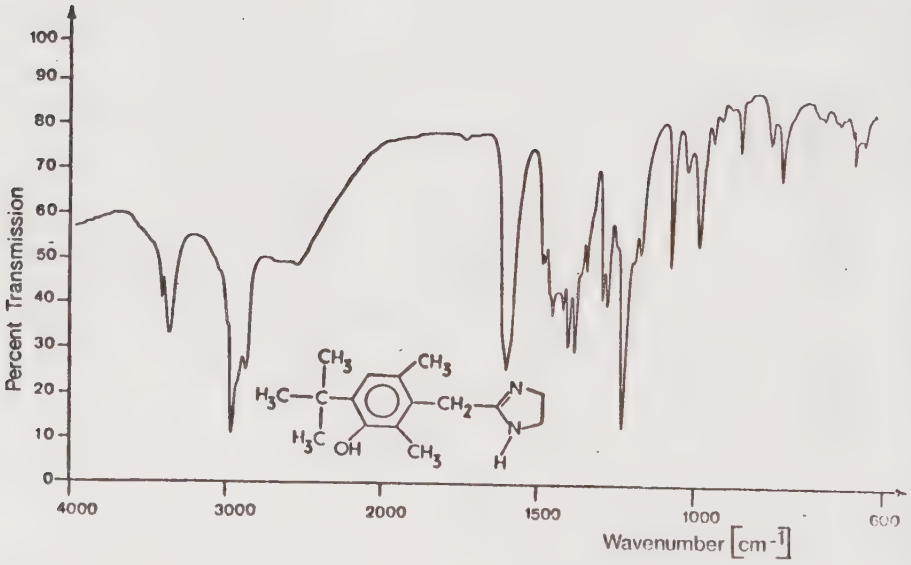


Abb.2a: IR-Spektrum von Oxymetazolin

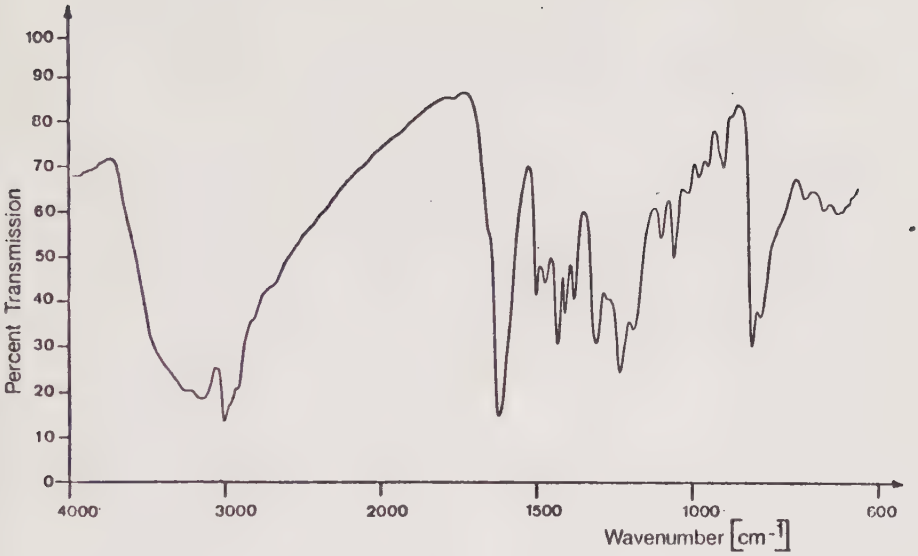


Abb.2b: IR-Spektrum von Oxymetazolin-Iod-Komplex

3. FIR-Untersuchungen

Die Fern-Infrarot-Spektroskopie (FIR) ermöglicht die Untersuchung von relativ schwachen Verbindungen wie Wasserstoffbrückenbindungen und Charge-Transfer-Komplexen[24]. Im allgemeinen zeigen die FIR-Spektren der Komplexe charakteristische Banden, welche im Spektrum sowohl des Donators als auch des Acceptors fehlen. In der Literatur findet man nur wenige EDA-Verbindungen, die, wie der Trimethylamin-Iod-Komplex[25], im FIR untersucht worden sind.

Wir haben die Tolazolin-Iod-Verbindungen im Bereich zwischen 100 cm^{-1} und 680 cm^{-1} vermessen und mit den Spektren der Base und des Iods verglichen. Im Falle der vermeintlichen CT-Verbindungen findet man zwei neue Banden, eine bei 138 cm^{-1} (intensiv) und bei 188 cm^{-1} (schwach) (Abb.3a,b). Nach der Literatur könnte man die intensive Bande auf die intermolekulare I-N-Valenzschwingung im Komplex zurückführen, während die zweite, schwächere Bande als I-I-Valenzschwingung des Iods zu deuten ist. Freies Iod Molekül ist im FIR nahezu inaktiv, jedoch Raman aktiv (213 cm^{-1}) (Abb.3c).

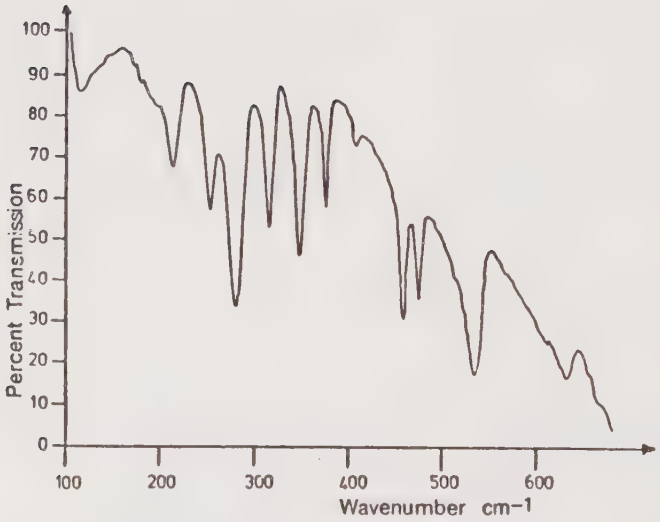


Abb.3a: Fernes IR-Spektrum des Tolazolins

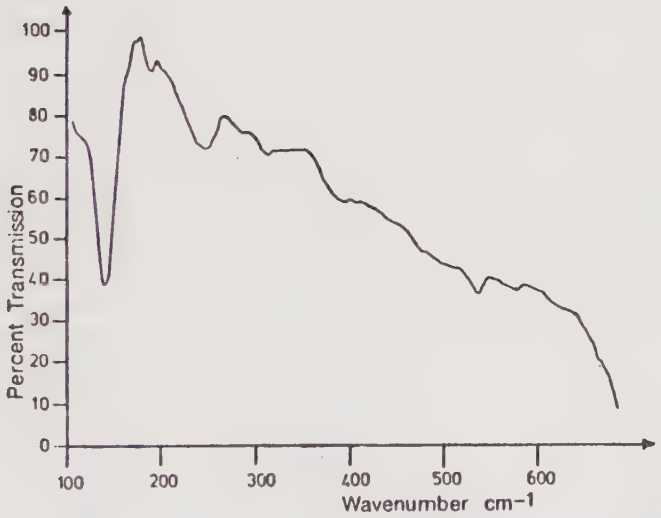


Abb.3b: Fernes IR-Spektrum des Tolazolin-Iod-Komplexes

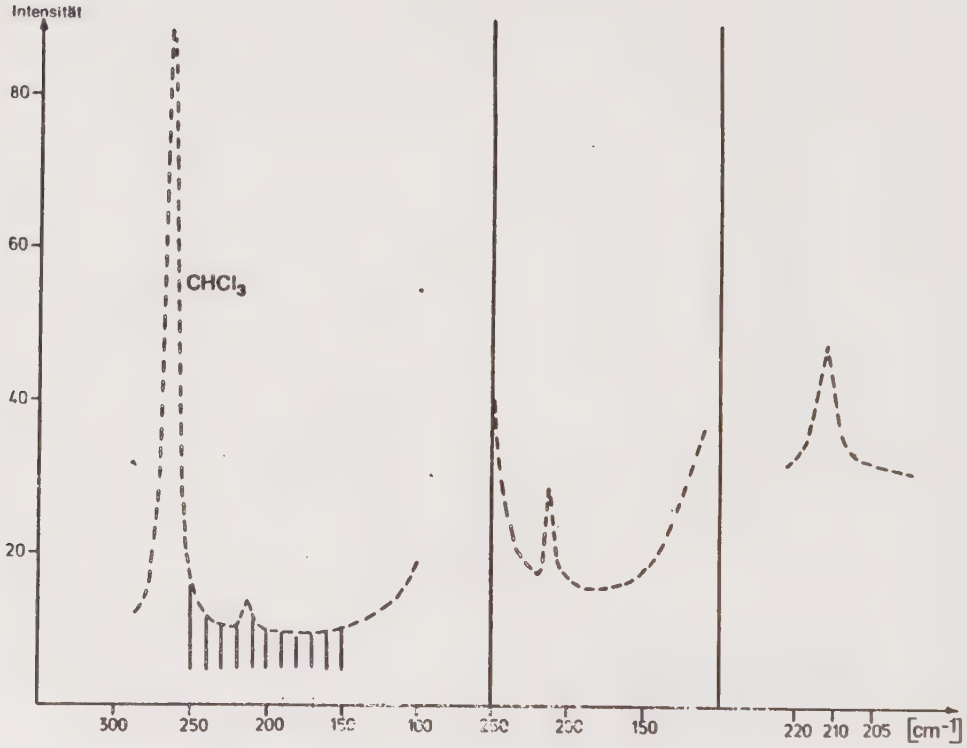


Abb.3c: Raman-Spektrum des Iods in $CHCl_3$

4. ^{1}H-NMR-Auswertungen

4.1 Übersicht der chemischen Verschiebungen der Protonen in den Imidazolinbasen

Im Tolazolin (Abb.4) treten die aromatischen H-Atome als Singulett bei 7.8 ppm auf, während die Protonen der Methylengruppe 4-H_2; 5-H_2 und 6-H_2 bei 3.8 ppm erscheinen. Das Signal bei 4.3 ppm ist auf die NH-Gruppierung zurückzuführen. Nach dem Ausschütteln mit D_2O war diese Bande verschwunden (Abb.46 im Experimentellen Teil).
Im Antazolin (Abb.5) erscheinen die aromatischen Protonen zwischen 6.9 und 7.6 ppm. Die Imidazolinringprotonen zeigen sich als ein Singulett bei 3.7 ppm. Die Protonen von C-6 treten bei 4.3 ppm in Resonanz, während die C-8-Protonen bei 4.8 ppm dargestellt werden. Nach der modifizierten Schoolery Regel[26] erfolgte die Auswertung der chemischen Verschiebungen der Methylenprotonen an C-6 und C-8 über die Inkrementrechnung (S. 92).
Die Zuordnung der Methylenprotonen an C-8 (N-Benzylanilinogruppe) wird durch das Vergleichsspektrum des Bamipins belegt (δ_{CH_2} = 4.6 ppm, Abb.47).
Im Oxymetazolin (Abb.6) findet man die Resonanzen des Imidazolinringes und der C-6-Methylenprotonen bei 3.6 ppm bzw. 3.76 ppm. Das Proton der phenolischen Hydroxylgruppe zeigt sich nur sehr schwach bei 4.66 ppm. Durch die abschirmende Wechselwirkung derselben Gruppe tritt die Methylgruppe in o-Stellung bei höherem Feld (2.26 ppm) als die Methylgruppe in p-Stellung auf (2.33 ppm). Die übrigen Protonen der tert.Butylgruppe sind bei 1.46 ppm lokalisiert.
Im Xylometazolin (Abb.7) erscheinen die entsprechenden Methylenprotonen bei 3.6 und 3.8 ppm. Die Methylgruppe in 2' und 6'-Stellungen bei 2.4 ppm sind chemisch äquivalent.
Im Naphazolin (Abb.8) erkennt man die Resonanzen des Imidazolinringes bei 3.6 ppm und der C-6-Methylenprotonen bei 4.2 ppm. Das Signal bei 4.3 ppm ist der NH-Gruppe

zuzuordnen (Abb.9). Im aromatischen Bereich werden die Protonen des Naphthylringes zwischen 7.5 und 8.5 ppm registriert.

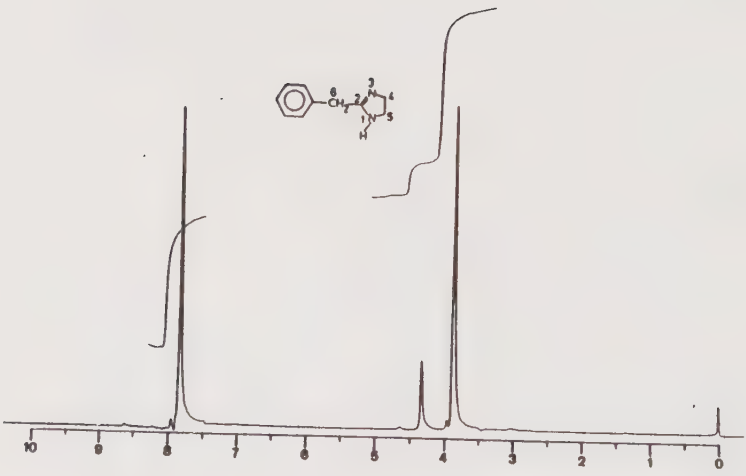


Abb.4: ^{1}H-NMR-Spektrum des Tolazolins (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

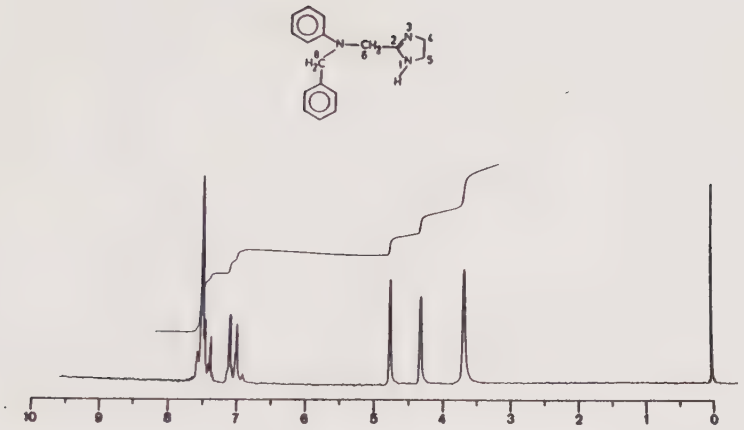


Abb.5: ^{1}H-NMR-Spektrum des Antazolins (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

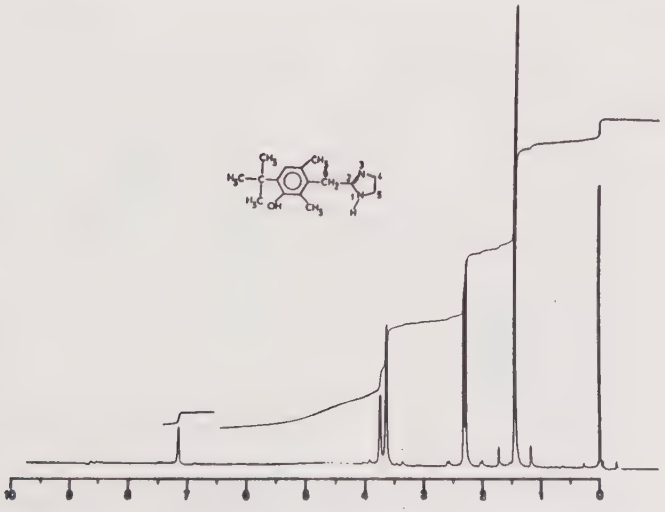


Abb.6: ^{1}H-NMR-Spektrum des Oxymetazolins (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

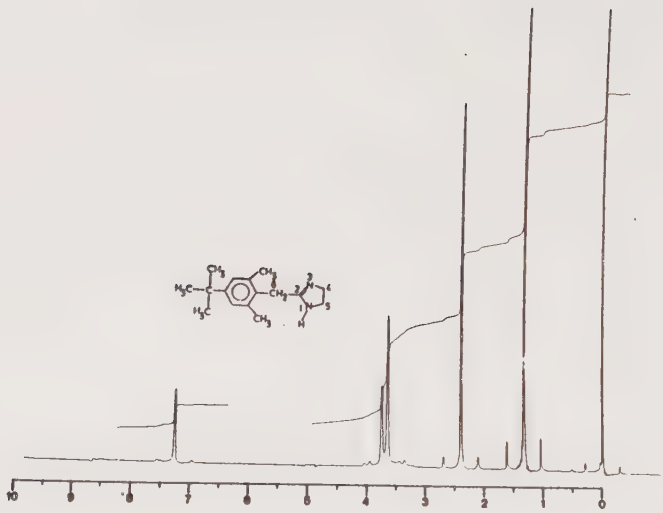


Abb.7: ^{1}H-NMR-Spektrum des Xylometazolins (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

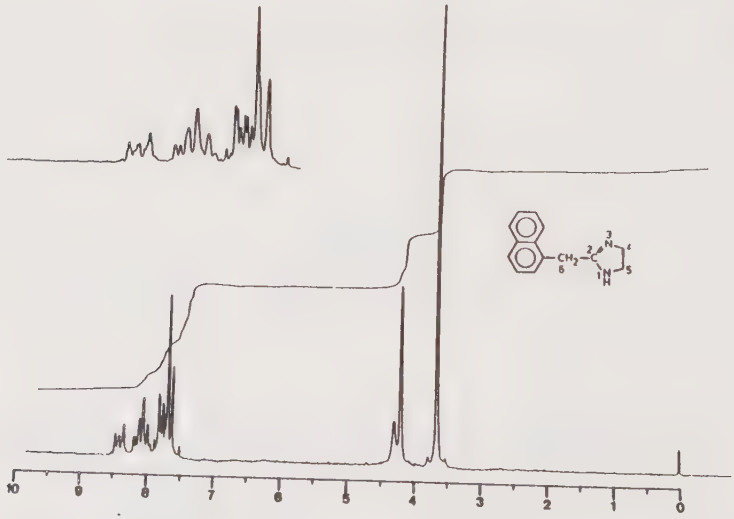


Abb.8: ^{1}H-NMR-Spektrum des Naphazolins (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

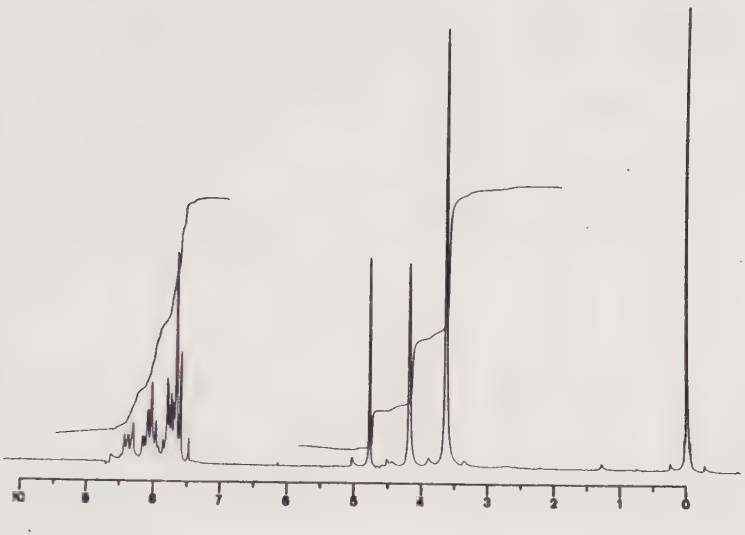


Abb.9: ^{1}H-NMR-Spektrum des Naphazolins nach Ausschütteln mit D_2O

4.2 Molekülkomplexe mit Iod

In den ^{1}H-NMR-Spektren der Imidazolin-Iod-Komplexe müssen die Protonen der Donatoren zu tieferem Feld verschoben sein. In der Tolazolin-Iod-Verbindung spalten die aromatischen Protonen zu einem A_2B_2C-System auf (Abb. 10). Die aromatischen Protonen an C-2' und C-6' sind bei tieferem Feld einzuordnen. Die Resonanzen der Methylenprotonen erscheinen nunmehr bei 4.30 (6-H_2) und 4.10 ppm (4-H_2 und 5-H_2).

Im Antazolin-Iod-Komplex (Abb.11) verschieben sich alle Methylenprotonen ebenfalls zu tieferem Feld 4.70 ($6\text{-}H_2$); 3.90 ($4\text{-}H_2$) und 4.9 ppm ($8\text{-}H_2$). Die Verschiebungsunterschiede $\Delta\delta = (\delta_{EDA} - \delta_D)$ sind,

$$6\text{-}H_2 > 4\text{-}H_2 \quad \text{bzw.} \quad 5\text{-}H_2 > 8\text{-}H_2$$

$$+ 0.4 \text{ ppm} \qquad + 0.2 \text{ ppm} \qquad + 0.1 \text{ ppm}$$

Vergleicht man mit dem Bamipin-Iod-Spektrum (Abb.48 im Experimentellen Teil), so findet man auch, daß die Methylenprotonen der N-Benzylanilinogruppe um 0.05 ppm verschoben werden.

Im Oxymetazolin-Iod treten die Methylen- ($6\text{-}H_2$) und die Imidazolinprotonen ($4\text{-}H_2$, $5\text{-}H_2$) bei 5.33 ($\Delta\delta$ = 1.57 ppm) bzw. 3.70 ppm ($\Delta\delta$ = 0.1 ppm) auf (Abb.12). Durch die Integration (drei statt zwei Protonen) fällt auf, daß die phenolische Hydroxylgruppe ebenfalls bei 5.33 ppm lokalisiert ist. Da sie in der Oxymetazolinbase bei höherem Feld erscheint (4.66 ppm), könnte dies in Übereinstimmung mit der IR-Auswertung (vgl. S. 6) bedeuten, daß sie an der Komplexbildung beteiligt ist. Dafür spricht auch die relativ große Tieffeldverschiebung der Protonen an C-6. Die chemischen Verschiebungen der Naphazolin- und der Xylometazolin-Iod-Verbindung sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Geringe paramagnetische Einflüsse sind nur an $4/5\text{-}H_2$ und $6\text{-}H_2$ festzustellen, so daß man davon ausgehen kann, daß eine Komplexbildung nur über den Imidazolinring erfolgt.

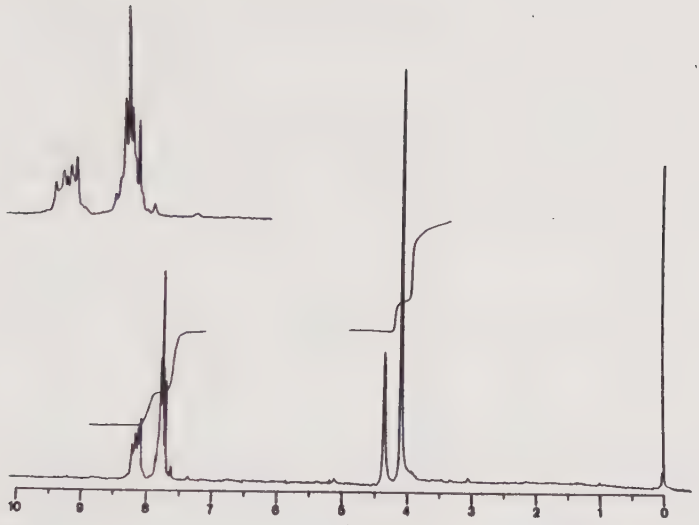


Abb.10: ^{1}H-NMR-Spektrum des Tolazolin-Iod-Komplexes (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

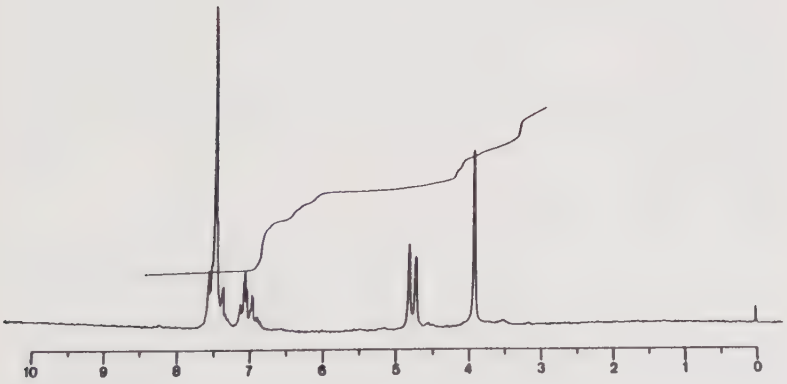


Abb.11: ^{1}H-NMR-Spektrum des Antazolin-Iod-Komplexes (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

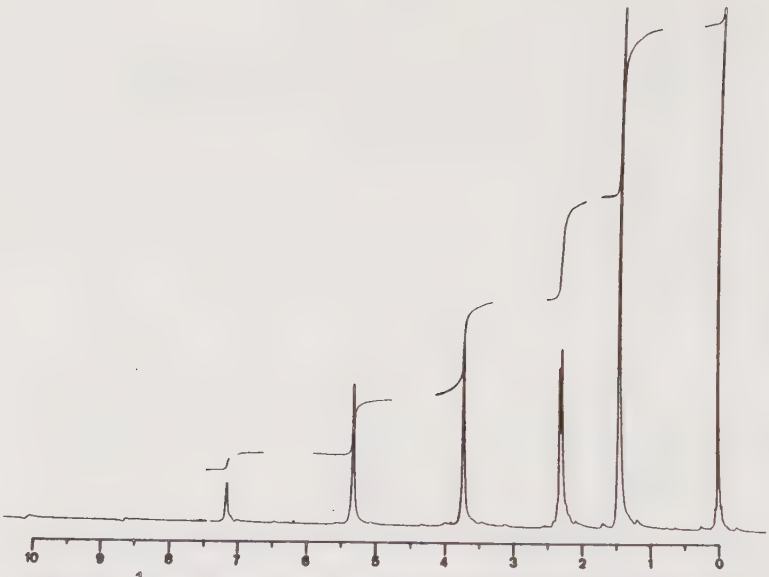


Abb.12: ^{1}H-NMR-Spektrum des Oxymetazolin-Iod-Komplexes (Lösungsmittel: $CDCl_3$)

Tab.2: Chemische Verschiebungen der Protonen von Naphazolin/ Xylometazolin in freiem Zustand und in den CT-Komplexen*)

	Naphazolin	Naphazolin-Iod-Komplex
Naphthylring	zwischen 7.5 und 8.5 ppm	zwischen 7.5 und 8.5 ppm
Imidazolinring 4-/5-H_2	3.6 ppm	3.7 ppm
Methylengruppe 6-H_2	4.2 ppm	4.4 ppm
	Xylometazolin	**Xylometazolin-Iod-Komplex**
Benzolring	7.3 ppm	7.3 ppm
Imidazolinring 4-/5-H_2	3.6 ppm	3.7 ppm
Methylengruppe 6-H_2	3.8 ppm	4.2 ppm
Methylgruppe	2.4 ppm	2.4 ppm
tert.Butylgruppe	1.33ppm	1.33ppm

*) Vergleiche Abbildungen 49,50 im Exp.Teil

5. Nachweis der Komplexbildung mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie

Über ^{13}C-NMR-Untersuchungen von EDA-Verbindungen sind nur wenige Angaben in der Literatur zu finden[27,28]. Durch die Änderungen der Kohlenstoffverschiebungen des Donators und des Acceptors erhält man wichtige Informationen über die Lokalisierung des Charge-Transfers im Molekülkomplex.

5.1 Übersicht der Kohlenstoffresonanzen in den Imidazolinbasen

Die Identifizierung der einzelnen Kohlenstoffresonanzen erfolgte über breitbandentkoppelte, "off-resonance" entkoppelte (Kopplung über 1 Bindung) und über "gated decoupling" Spektren (Kopplung über 2-3 Bindungen).
Im breitbandentkoppelten Spektrum des Tolazolins (Tab.3) erfährt C-2 die größte Tieffeldverschiebung (166.4 ppm). Die Signale bei 50.1 (doppelte Intensität) und 36.4 ppm entsprechen aufgrund ihrer Multiplizität (Tripletts) den Kohlenstoffen 4,5 und 6. Durch die benachbarten Stickstoffatome werden C-4 und C-5 entschirmt und gegenüber C-6 tieffeldverschoben. Im aromatischen Bereich erscheint C-1' bei 136.3 ppm. Die Kohlenstoffe C-2'/6' und C-3'/5' sind chemisch gleich und treten bei 128.9 ppm im Spektrum auf. Die Resonanz bei 127.1 ppm ist auf C-4' zurückzuführen.

Tab.3: Zuordnung der Kohlenstoffresonanzen im Tolazolin*)

δ ppm	Multiplizität	J_{CH}	$^{2/3}J_{CH}$	Zuordnung
166.4	S_m	-	-	C-2
136.3	S_m	-	-	C-1'
128.9	D_d	162.5	-	C-2'/6' u. C-3'/5'
127.1	D_t	162.5	-	C-4'
50.1	T	143.8	-	C-4/5
36.4	T	137.5	-	C-6

δ : ppm gegen int. TMS
*) Vergleiche Abbildungen 51 a,b im Experimentellen Teil

Die nichtaromatischen Resonanzen im breitbandentkoppelten Spektrum des Naphazolins (Tab.4) erfahren gegenüber den Signalen des Tolazolins nur geringfügige Veränderungen. C-4 und C-5 sind magnetisch äquivalent und erscheinen bei 50.9 ppm, während C-6 bei 34.8 ppm aufzufinden ist. C-2 tritt im Spektrum tieffeldverschoben bei 168.4 ppm auf. Im aromatischen Bereich ist es schwieriger die Resonanzen den verschiedenen Kohlenstoffen zuzuordnen.

Tab.4: Zuordnung der Kohlenstoffresonanzen im Naphazolin*)

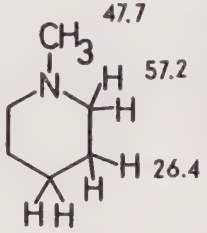
δ ppm	Multiplizität	J_{CH}	$^{2/3}J_{CH}$	Zuordnung
168.4	S_t	-	-	C-2
136.4	S_m	-	-	C-1'
134.3	S_m	-	-	C-4a'▲
134.0	S_m	-	-	C-8a'▲
128.7	D_d	158	8	C-8'•
128.1	D_m	-	-	C-5'•
127.8	D_m	-	-	C-4'
126.8	D_d	167	12	C-6'○
126.5	D_d	156	14	C-7'○
126.1	D	157	-	C-3'
125.6	D_d	155	8	C-2'
50.9	T	144	-	C-4,5
34.8	T	138	-	C-6

▲ • ○ paarweise vertauschbar

*) Vergleiche Abbildungen 52 a und b im Experimentellen Teil

In den Spektren des Antazolins erhält man zwei Signale für vier Methylengruppen bei 55.7 ppm (C-6) und bei 50.5 ppm (C-4,5,8). Wie aus den Bamipinvergleichsspektren zu erkennen ist, besitzt C-8 ungefähr die gleiche chemische Verschiebung wie C-4 und C-5. Das "gated decoupling"- Spektrum des Bamipins zeigt die Resonanz des Methylenkohlenstoffes.

der N-Benzylanilinogruppe bei 49.4 ppm und die Methylengruppe in α- bzw. in β-Stellung des N-Methylpiperidins bei 55.6 bzw. 29.3 ppm jeweils als Triplett. Die Methingruppe wird im Spektrum bei 55.2 als Dublett und die N-Methylgruppe bei 46.1 ppm als Quartett registriert. Diese Zuordnung wurde durch Vergleich mit N-Methylpiperidin[26] getroffen.



N-Methylpiperidin

Im aromatischen Bereich erhält man 8 Kohlenstoffsignale in beiden Verbindungen (Tab.5).

Tab.5: Zuordnung der aromatischen Kohlenstoffresonanzen des Antazolins im Vergleich zu Bamipin*)

gef. ppm Antazolin	Bamipin	Inkrementrechnung nach 29)	Multiplizität	J_{CH}	$^{2/3}J_{CH}$	Zuordnung
148.8	149.1	151.0(a)	S_m	-	-	C-1^+
138.5	140.7	141.5(b)	S_m	-	-	C-1'
129.5	129.1	129.4(a)	D_d	159	8.5	C-3^+,5^+
128.7	128.3	128.5(b)	D_d	158	4.5	C-3',5'
127.2	126.3	127.3(b)	D_m	160	4.0	C-4'
126.9	126.1	127.1(b)	D_m			C-2',6'
118.1	116.5	116.9(a)	D_t	163	6.3	C-4^+
113.1	113.0	112.8(a)	D_t	156	6.5	C-2^+,6^+

(a) über Dimethylanilin; (b) über Benzylalkohol

*) Vergleiche Abbildungen 53 und 54 a,b,a im Experimentellen Teil

Die Zuordnung der verschiedenen Kohlenstoffatome im Xylometazolin erfolgte über breitbandentkoppelte und "gated decoupling" Spektren (Tab.6).

Tab.6: Zuordnung der Kohlenstoffresonanzen des Xylometazolins*)

gef. ppm	Inkrementrechnung nach [29] über Tolazolin	Multiplizität	J_{CH}	$^{2/3}J_{CH}$	Zuordnung
165.8		S_m	-	-	C-2
149.4	149.2	S_m	-	-	C-4'
136.4	137.8	S_m	-	-	C-2'/6'
129.9	134.4	S_m	-	-	C-1'
125.1	123.0	D_q	150	8	C-3'/5'
49.7		T	148	-	C-4/5
33.9		S_m +	-	-	quart.C der tert.Butylgruppe
30.9		$Q_{quin.}$	128	6	$-CH_3$ der tert.Butylgruppe
29.7		T	130	-	C-6
20.2		Q_d	130	6	$-CH_3$ an C-2/6'

+) Signal fällt im "gated decoupling" Spektrum mit dem Signal der Methylgruppen der tert.Butylgruppe zusammen.

*) Vergleiche Abbildungen 55 a,b,c im Experimentellen Teil

Im Spektrum des Oxymetazolins (Tab.7) ändern sich die aromatischen Kohlenstoffresonanzen entsprechend dem zusätzlichen Hydroxylinkrement.

Tab.7: Zuordnung der Kohlenstoffresonanzen des Oxymetazolins*)

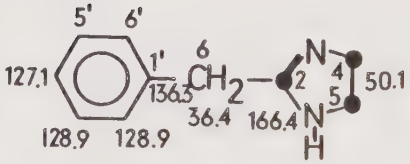
gef. ppm	Inkrementrechnung nach 29) über Xylometazolin	Multiplizität	J_{CH}	$^{2/3}J_{CH}$	Zuordnung
166.8		S_m	-	-	C-2
152.1	152.0	S_m	-	-	C-3'
136.5	136.7	S_m	-	-	C-4'
130.7	131.3	S_m	-	-	C-1'
127.6	129.1	S_m	-	-	C-6'
126.2	126.5	D_q	152	6	C-5'
125.2	123.7	S_q	-	-	C-2'
49.5		T_m	-	-	C-4,5
34.4		S_m	-	-	quart.C der tert.Butylgruppe
30.4		T	125	-	C-6
30.1		$Q_{quin.}$	124	5	$-CH_3$ der tert.Butylgruppe
20.0		Q_d	124	6	$-CH_3$ an C-6'
12.9		Q	122	-	$-CH_3$ an C-2'

*) Vergleiche Abbildungen 56 a,b,c im Experimentellen Teil

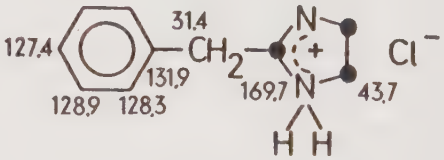
5.2 ^{13}C-NMR-Untersuchungen der Molekülkomplexe mit Iod

Die Umsetzung von Imidazolinbasen mit Iod ist eine elektrostatische Reaktion. Alle Signale der Basen sind in den Spektren der Komplexe mit geringen Verschiebungen wiederzufinden. Neue Signale treten nicht auf. Im nichtaromatischen Bereich erkennt man die paramagnetische

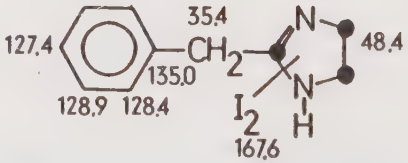
und diamagnetische Verhaltensweise der Kohlenstoffe. Die Elektronen des basischen Stickstoffs im Imidazolring werden auf das Iod-Molekül teilweise übertragen, wodurch eine schwache Positivierung des Imidazolinringes festzustellen ist. Durch die entschirmende Wirkung des Iods wird C-2 nach tieferem Feld verschoben, dagegen unterliegen C-4, C-5 und C-6 einem diamagnetischen Einfluß (Tab.8). Im Vergleich zu den Hydrochloriden erfolgen die chemischen Verschiebungen gleichsinnig, aber in abgeschwächter Form (vgl. Abb.13).



Tolazolinbase



Tolazolinhydrochlorid



Tolazolin-Iod-Komplex

Abb.13: Chemische Verschiebungen in den Kohlenstoffresonanzen der Base, des Hydrochlorids und des Iod-Komplexes des Tolazolins.

Tab.8: Chemische Verschiebung (δ = ppm gegen int. TMS) in den 20.12 MHz-^{13}C-NMR-Spektren der Imidazolin-Iod-Komplexe und deren Differenz zur einfachen Base (Bezifferung Abb. 57, 58, 59, 60, 61 im Experimentellen Teil)

	Tolazolin-Iod	$\Delta\delta$ ($\delta_{EDA}-\delta_D$)		Naphazolin-Iod	$\Delta\delta$		Xylometazolin-Iod	$\Delta\delta$
C-2	167.6	+ 1.2		170.9	+ 2.5		168.1	+ 2.3
C-4/5	48.4	- 1.7		46.6	- 4.3		47.6	- 2.1
C-6	35.4	- 1.0		31.7	- 3.2		28.9	- 0.8
C-1'	135.0	- 1.3		133.9	- 2.5		128.0	- 1.9
C-2'	128.4	- 0.5		123.7	- 1.9		136.7	+ 0.3
C-3'	128.9	0.0		123.6	- 2.5		125.6	+ 0.5
C-4'	127.4	+ 0.3		127.2	- 0.6		150.5	+ 1.1
C-5'	128.9	0.0	C-4a'	129.8	- 4.5		125.6	+ 0.5
C-6'	128.4	- 0.5	C-8a'	129.2	- 4.8		136.7	+ 0.3
			C-5'	128.5	+ 0.4	tert.	34.1	+ 0.2
						Butyl	31.2	+ 0.3
			C-6'	126.4	- 0.4			
			C-7'	125.7	- 0.8	CH_3an C-2/6	20.5	+ 0.3
			C-8'	129.0	+ 0.3			

(+) Tieffeldverschiebung

(-) Hochfeldverschiebung

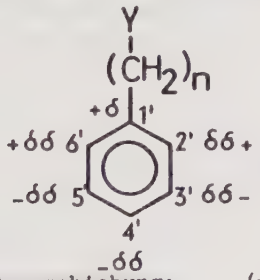
Tab.8: Fortsetzung

	Oxymetazolin-Iod	Δδ		Antazolin-Iod	Δδ
C-2	168.3	+ 1.5		168.6	+ 2.1
C-4/5	47.6	- 1.9	C-4/5/8	47.3	- 3.2
C-6	29.9	- 0.5		49.0	- 6.7
C-1'	129.1	- 1.6		137.5	- 1.0
C-2'	124.3	- 0.9		126.5	- 0.4
C-3'	151.0	- 1.1		128.7	0.0
C-4'	136.3	- 0.2		127.4	+ 0.2
C-5'	126.6	- 0.4		128.7	0.0
C-6'	128.0	- 0.4		126.5	- 0.4
tert. Butyl	34.4	- 0.1	$C\text{-}1^+$	148.2	- 0.6
	29.9	- 0.2			
CH_3 an C-6	20.3	- 0.3	$C\text{-}2^+$	113.6	+ 0.5
			$C\text{-}3^+$	129.3	- 0.1
CH_3 an C-2	13.1	+ 0.2	$C\text{-}4^+$	118.9	+ 0.8
			$C\text{-}5^+$	129.3	- 0.1
			$C\text{-}6^+$	113.6	+ 0.5

(+) Tieffeldverschiebung

(-) Hochfeldverschiebung

Beim Tolazolin-Iod-Komplex erfolgt im aromatischen Bereich mit Sicherheit ebenso wenig ein Charge-Transfer Komplexierung über den aromatischen Ring wie beim Toluol oder Benzol auf Iod-Zusatz. Es werden keine Signalverschiebungen beobachtet. Die unterschiedlichen Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffe in der Tolazolinbase , im Tolazolinhydrochlorid und im Tolazolin-Iod-Komplex können über die "π-bond-polarisation "-Theorie[30] erklärt werden. Danach wird der unsubstituierte Benzolring über elektrostatische Wechselwirkungen mit einem Dipol oder -I-Substituenten (Y) polarisiert. Die Elektronenwolke des aromatischen Rings wird dadurch gestört, und die Kohlenstoffe werden folgendermaßen verschoben :



(+): Tieffeldverschiebung; (-): Hochfeldverschiebung

Salzbildung bzw. Charge-Transfer-Komplexbildung mit Iod bewirkt eine Änderung der Polarisierung, besonders an C-1'. Die Salzbildung zum Hydrochlorid verursacht im Gegensatz zur freien Base(136.3)ppm eine starke Verschiebung auf 131.9 ppm, während der Iod-Komplex nur einen schwachen Einfluß ausübt (135.0 ppm). Die Lagen der restlichen aromatischen Kohlenstoffe sind beim Hydrochlorid und beim Iod-Komplex fast gleich.Dies wird durch die Positivierung des Imidazolinringes hervorgerufen. Ähnliche Verhältnisse liegen in den Iod-Komplexen von Naphazolin, Xylometazolin und Oxymetazolin vor. Die relativ größere Hochfeldverschiebung der angulären Kohlenstoffe C-4a' und C-8a' sind auf keinen Fall auf einen

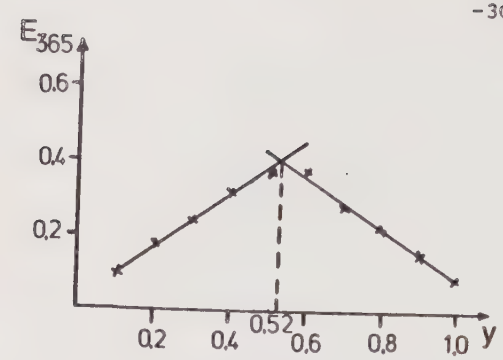
Charge-Transfer zurückzuführen. Einmal müßten die Kohlenstoffe etwa gleichzeitig tieffeldverschoben sein, zum anderen läßt die Job-Messung (s. nächstes Kapitel) keine weitere Komplexierung außer der des Imidazolinringes zu.

Im Oxymetazolin-Iod-Komplex fällt eine Hochfeldverschiebung von C-3' auf, die möglicherweise durch eine Ladungsüberführung der Hydroxylgruppe zum Iod verursacht wird. Dadurch wird der -I-Effekt der Hydroxylgruppe verringert und C-3' muß bei höherem Feld erscheinen (s. hierzu auch Kapitel 2, 4.2 und 6).

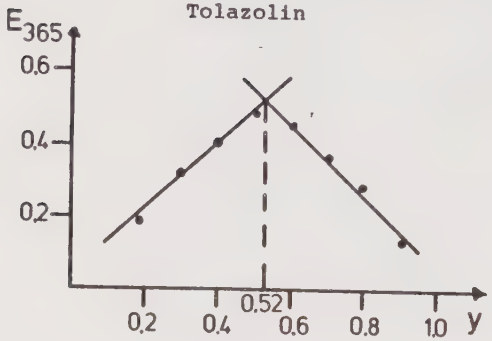
Im Antazolin-Iod-Komplex erkennt man, daß die Differenz $\Delta\delta$ zur Base bei C-6 größer als bei den Kohlenstoffen 4,5 oder 8 ist. Offensichtlich erfolgt eine Komplexbildung nicht nur mit dem basischen Stickstoff des Imidazolringes, sondern auch mit dem Stickstoff der Benzylanilinteilstruktur. In diesem Fall wird C-6 von zwei Seiten stark abgeschirmt und tritt deshalb bei höherem Feld in Resonanz. Die Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffe des Benzylringes verlaufen entsprechend der "π-bond-polarisation"-Theorie (vgl. Tolazolin-Iod-Komplex). Der Substituenteneffekt des alkylierten N auf die aromatischen Kohlenstoffe der Anilinteilstruktur wird durch den Charge-Transfer-Komplex mit Iod vermindert, so daß C-1^+ hochfeldverschoben wird, während C-$2^+/6^+$ und C-4^+ bei tieferem Feld zu suchen sind.

6. Stöchiometrische Zusammensetzung der Molekülkomplexe

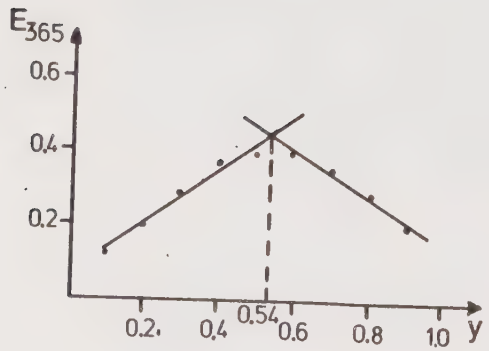
Die Bestimmung der stöchiometrischen Zusammensetzung der EDA-Komplexe erfolgt nach dem Verfahren von Job[31]. In einer Meßreihe mit einer konstanten Gesamtkonzentration und variablen Konzentrationen von Donator und Acceptor wird die maximale Absorption des Komplexes erreicht. Diese Methode ist jedoch nur anwendbar, wenn ein einheitlicher Komplex gebildet wird. Im allgemeinen liegen aber neben höheren auch niedrigere Komplexe im gekoppelten chemischen Gleichgewicht vor; dann kann das Verfahren nur bei bestimmten günstigen Verhältnissen der Gleichgewichtskonstanten und der Extinktionskoeffizienten angewendet werden, andernfalls führt es zu falschen Ergebnissen.
In stark verdünnten Lösungen von Donator und Acceptor sind die Verhältnisse günstiger, weil bestimmte Beziehungen von beiden Komponenten zueinander bestehen. Danach entsteht mit Iod ein 1:1-Komplex aus Antazolin, Naphazolin, Tolazolin und Xylometazolin, während Oxymetazolin sich mit Iod im Verhältnis 1:2 umsetzt (Abb.14). Dieser Befund deutet daraufhin, daß bei der Umsetzung des Oxymetazolins die Komplexbildung nicht nur über den basischen Stickstoff des Imidazolinringes, sondern auch über eine weitere CT-Gruppe verläuft. Nach den IR, ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgt dieser Charge-Transfer über die Hydroxylgruppe an C-3'.



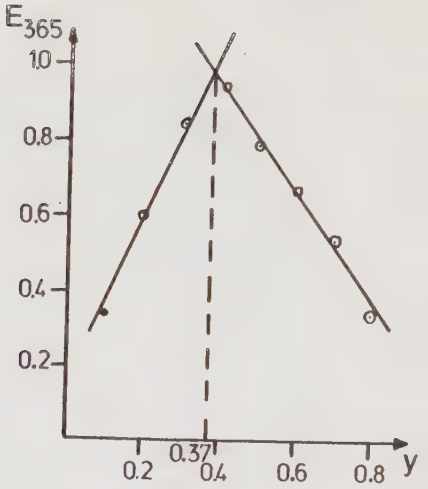
Tolazolin



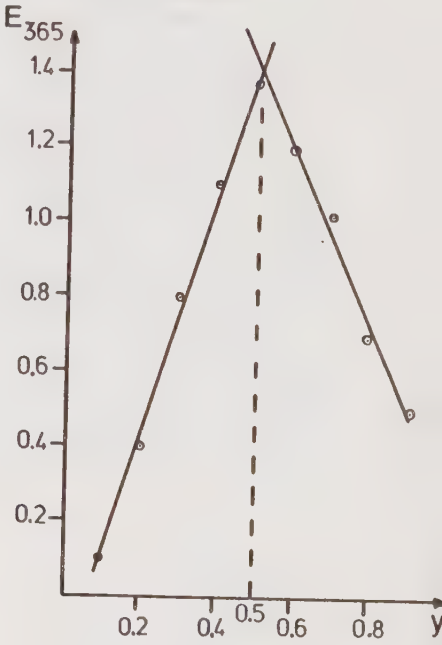
Antazolin



Naphazolin



Oxymetazolin



Xylometazolin

Abb.14: Bestimmung der stöchiometrischen Zusammensetzung von Imidazolinbase-Iod-Komplexen nach Job

$$y = \frac{[D]}{[D] + [A]}$$

7. Bestimmung der Assoziierungskonstanten

Die Assoziierungs- bzw. Komplexbildungskonstante K_C^{CT} läßt sich über die Benesi-Hildebrand-Gleichung[2,32] bestimmen:

$$\frac{[A]}{E_{CT}} = \frac{1}{K_C^{CT} \cdot \varepsilon_{CT}^{\lambda} \cdot [D]} + \frac{1}{\varepsilon_{CT}^{\lambda}}$$

$[A]$ und $[D]$ bedeuten die gesamte molare Konzentration von D und A, sowohl im Komplex als auch im freien Zustand. E_{CT} ist die gemessene Extinktion und $\varepsilon_{CT}^{\lambda}$ ist der molare Extinktionskoeffizient des EDA-Komplexes. Der Wert von K_C^{CT} wird aus der Regressionsgeraden der Benesi-Hildebrand-Gleichung berechnet. Die Anwendung dieser Gleichung ist nur gültig, wenn die Konzentration des Donators höher als die des Acceptors ist($[D] > [A]$). Aus der Regressionsgeraden (Abb.15) ergeben sich für K_C^{CT} der Imidazolinbase-Iod-Komplexe folgende Werte:

Base	K_C^{CT} l/mol
Oxymetazolin	12 000
Antazolin	10 000
Xylometazolin	6 500
Naphazolin	2 800
Tolazolin	1 255

Demnach entstehen aus Oxymetazolin und Antazolin mit Iod starke Komplexe, während die Xylometazolin-, Naphazolin- und Tolazolin-Iod-Komplexe als mittelstark zu bezeichnen sind. Zum Vergleich seien die Werte von den Iodkomplexen mit den einfachen Aminen Triethylamin (K_C^{CT} = 5 100 l/mol) und Tri-n-butylamin (K_C^{CT} = 1 600 l/mol) aufgeführt[33]. Die hohen Komplexbildungskonstanten von Oxymetazolin und Antazolin dürften auf die zusätzlichen, komplexbildenden Zentren (Hydroxylgruppe an C-3' bzw. N-Benzylanilinogruppe) zurückzuführen sein.

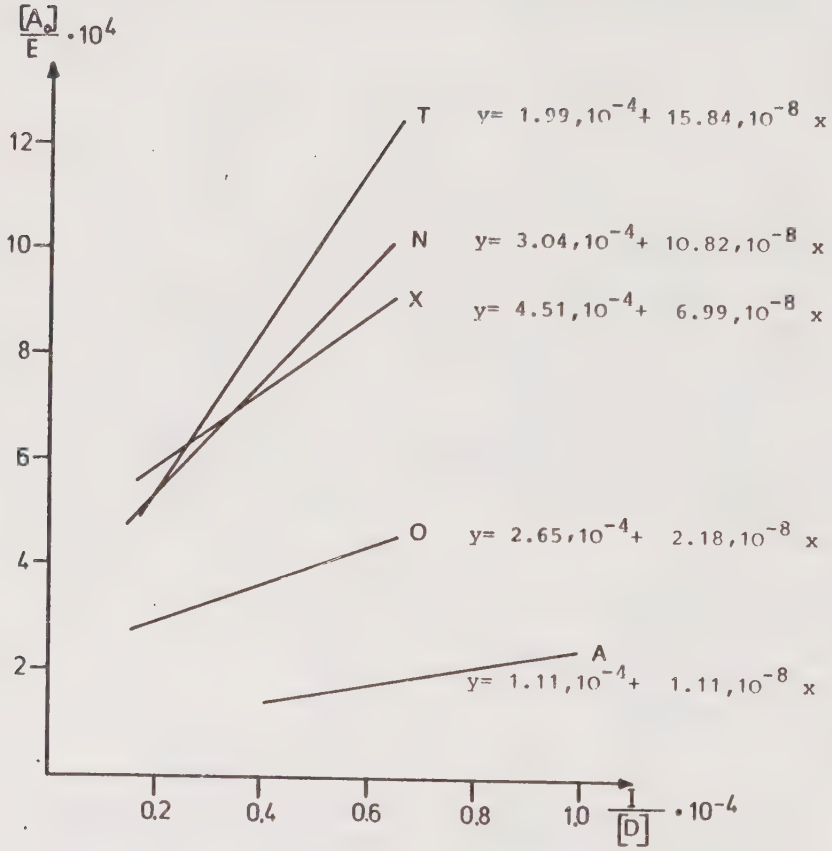


Abb.15: Regressionsgeraden nach Benesi-Hildebrand-Gleichung

A: Antazolin-Iod-Komplex

N: Naphazolin-Iod-Komplex

O: Oxymetazolin-Iod-Komplex

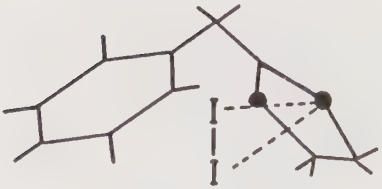
T: Tolazolin-Iod-Komplex

X: Xylometazolin-Iod-Komplex

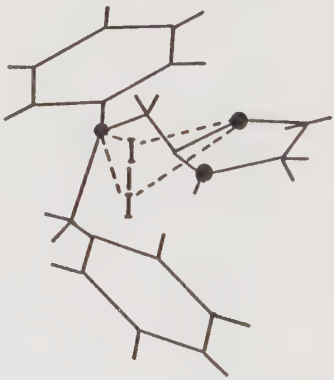
8. Strukturvorschläge für die CT-Komplexe der Imidazolinbasen mit Iod

CT-Komplexe der Imidazolinbasen mit Iod weisen in unpolaren Lösungsmitteln zwischen 250 nm und 400 nm zwei Maxima auf, die für EDA-Komplexe mit Iod charakteristisch sind. Ein Vergleich der IR-Spektren der Imidazolinbase-Iod-Komplexe und der Imidazolinbasen zeigt , daß diese Spektren typisch für Molekülkomplexe sind. In den FIR-Spektren erscheinen neue Banden, welche sowohl im Spektrum des Donators als auch des Acceptors fehlen. Beim Tolazolin-Iod-Komplex findet man zwei charakteristische Banden, eine bei 138 cm^{-1} (I-N-Valenzschwingung) und eine bei 188 cm^{-1} (I-I-Valenzschwingung). Nach der Bestimmung der Komplexbildungskonstanten über die Benesi-Hildebrand-Gleichung entstehen aus Oxymetazolin (12000 l/mol) und Antazolin (10 000 l/mol) mit Iod starke CT-Komplexe, während die Naphazolin-, Tolazolin und Xylometazolin-Iod-Komplexe als mittelstark zu bezeichnen sind. Job-Messungen weisen bei den EDA-Komplexen aus Antazolin, Naphazolin, Tolazolin und Xylometazolin eine 1:1 Zusammensetzung auf, während im Oxymetazolin-Iod-Komplex ein 1:2-Verhältnis vorliegt. In den ^{1}H-NMR-Spektren stellt man paramagnetisches Verhalten der Methylenprotonen 4-, 5- und 6-H_2 fest, beim Oxymetazolin-Iod-Komplex fällt die relativ große Tieffeldverschiebung der Protonen 6-H_2 auf. Die phenolische Hydroxylgruppe fällt mit dem Signal von 6-H_2 zusammen (δ = 5.33 ppm, 3H). Im Antazolin-Iod-Komplex werden die Methylenprotonen 6-H_2 zu tieferem Feld als 4-,5- und 8-H_2 verschoben. In den ^{13}C-NMR-Spektren der Naphazolin-, Tolazolin- und Xylometazolin-Iod-Komplexe unterliegen die Kohlenstoffe C-4/5/6 einem diamagnetischen, der Kohlenstoff C-2 dagegen einem paramagnetischen Einfluß. Die Iod-Komplexe von Oxymetazolin und Antazolin zeigen eine Hochfeldverschiebung von C-3' (Oxymetazolin) und einen relativ

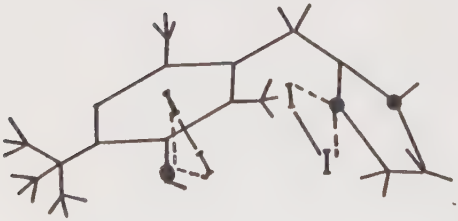
großen Verschiebungsunterschied $\Delta\delta$ von C-6 (Antazolin). Man kann davon ausgehen, daß bei allen Imidazolinbasen die Komplexbildung mit Iod über den basischen Stickstoff des Imidazolinringes erfolgt. Weitere Charge-Transfer-Zentren liegen in den Iod-Komplexen von Oxymetazolin (Hydroxylgruppe an C-3') und Antazolin (Stickstoff der Benzylanilinteilstruktur), so daß die Strukturen in Schema 1 vorgeschlagen werden.



Tolazolin-Iod-Komplex
Naphazolin-Iod-Komplex
Xylometazolin-Iod-Komplex



Antazolin-Iod-Komplex



Oxymetazolin-Iod-Komplex

Schema 1: Strukturvorschläge für die EDA-Komplexe der Imidazolinbasen mit Iod

9. Quantitative Bestimmung der Imidazolinbasen über Iod-EDA-Komplexe

Taha[4] beschrieb eine Methode zur quantitativen Erfassung einiger Alkaloide wie Ephedrin und Atropin mit Iod als σ-Acceptor. Die unbekannten Konzentrationen wurden über die vorher bestimmten $E^{1\%}_{1cm}$-Werte oder über eine Eichgerade berechnet.
Dabei muß die molare Iod-Konzentration gleich oder etwas größer als die Basenkonzentration sein, die sich aus der stöchiometrischen Zusammensetzung des Komplexes ergibt; d.h. bei Oxymetazolin und Antazolin ist die Iodkonzentration doppelt so hoch wie bei Tolazolin, Naphazolin und Xylometazolin. Die Absorption des EDA-Komplexes wird nach 30 min bei Raumtemperatur gemessen. Das Lambert-Beersche Gesetz ist im Konzentrationsbereich zwischen 0,5 und 2,0 mg Base/100 ml Chloroform erfüllt (Abb.16).
Zur Gehaltsbestimmung von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^R Tabletten (25 mg) wurden diese nach dem Pulverisieren mit Wasser extrahiert, die wäßrige Phase ammoniakalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird passend verdünnt, verschiedene Verdünnungen mit Iod-Lösung versetzt und die jeweiligen Konzentrationen über die Regressionsgerade (r= 0.9821)

$$E^{CT}_{365} = 0{,}01 + 0{,}275\ c \qquad (c = \text{mg Base/100 ml})$$

berechnet. Hieraus ergibt sich dann der prozentuale Gehalt des deklarierten Wertes.

$$\% \text{ d.D.} = f \frac{c_{gef.}}{c_{theor.}} \cdot 100$$

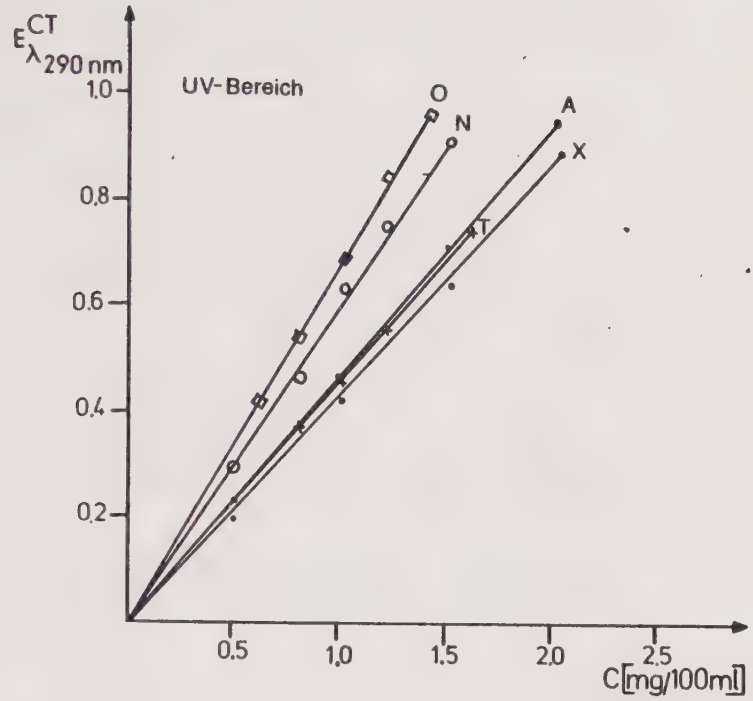
$$f = \frac{\text{Mol.Masse Base-HCl}}{\text{Mol.Masse Base}}$$

Es wurde ein mittlerer Gehalt von 96,8 $\pm$ 1,04 gefunden.

Zur Gehaltsbestimmung von Xylometazolinhydrochlorid in Otriven^{R} Tropfen (0,5 mg/ml) wurde eine bestimmte Menge ebenfalls nach dem Ammoniakalisieren mit Chloroform ausgeschüttelt und wie oben über die Regressionsgerade (r= 0.9995)

$$E_{290}^{CT} = - 0{,}003 + 0{,}424\ c \quad (c= \text{mg Base/100 ml})$$

der tatsächliche Gehalt ermittelt. Es wurde ein mittlerer Gehalt von 99,05 $\pm$ 0,26 gefunden.
Aus der Tabelle 1, S.5, kann man unschwer entnehmen, daß diese ausgearbeitete Bestimmungsmethode mit Hilfe der Iod-Komplexierung wesentlich (um den Faktor 50 beim Tolazolin bzw. 100 beim Xylometazolin) empfindlicher wird.



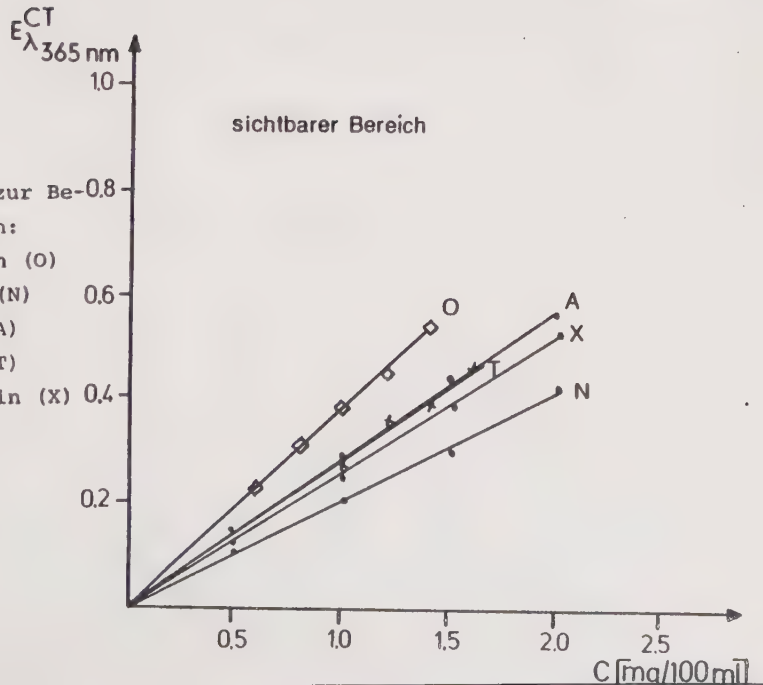


Abb.16:
Eichgerade zur Bestimmung von:
Oxymetazolin (O)
Naphazolin (N)
Antazolin (A)
Tolazolin (T)
Xylometazolin (X)

III. Reaktionen der Imidazolinbasen mit π-Acceptoren

1. Umsetzung mit 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan (TCNQ)

a) Elektronenspektroskopische Untersuchung

Die Umsetzung von Imidazolinderivaten mit Tetracyanochinodimethan wurde in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Unpolare Lösungsmittel wie Chloroform oder Benzol sind wegen der geringen Löslichkeit von TCNQ in ihnen nicht geeignet. Bei der Umsetzung in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril, Methanol ist eine Farbvertiefung nach Blaugrün zu beobachten. Das Elektronenspektrum der farbigen Lösung zeigt Absorptionsmaxima bei 440, 660, 680 und 745 nm (Abb.17 und Tab. 10). Zwischen 600 nm und 800 nm ist dieses Spektrum identisch mit dem eines TCNQ-Radikals, dargestellt durch Reduktion mit Kaliumiodid in Acetonitril (Abb18). Das Absorptionsmaximum bei 440 nm kann einerCT-Bande zugeordnet werden, so daß hier ein Gleichgewicht zwischen CT-Komplex und Radikalionen vorliegen dürfte. Dafür spricht auch das gleichbleibende Verhältnis zwischen $E_{440} : E_{745} \triangleq 0.83$[34]. Die Bildung des TCNQ-Radikals wird durch ESR-Untersuchungen bewiesen.

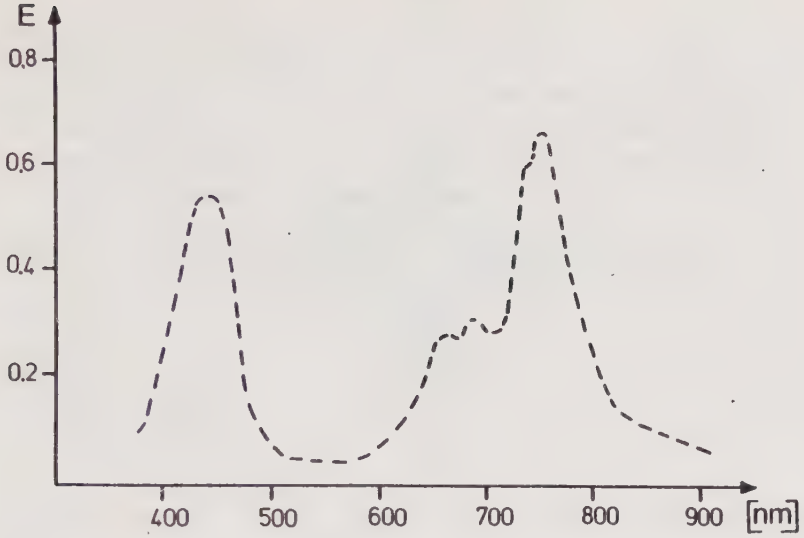


Abb.17: Elektronenspektrum der Umsetzung von Tolazolin mit TCNQ in Acetonitril (c= 1.0 mg/100 ml)

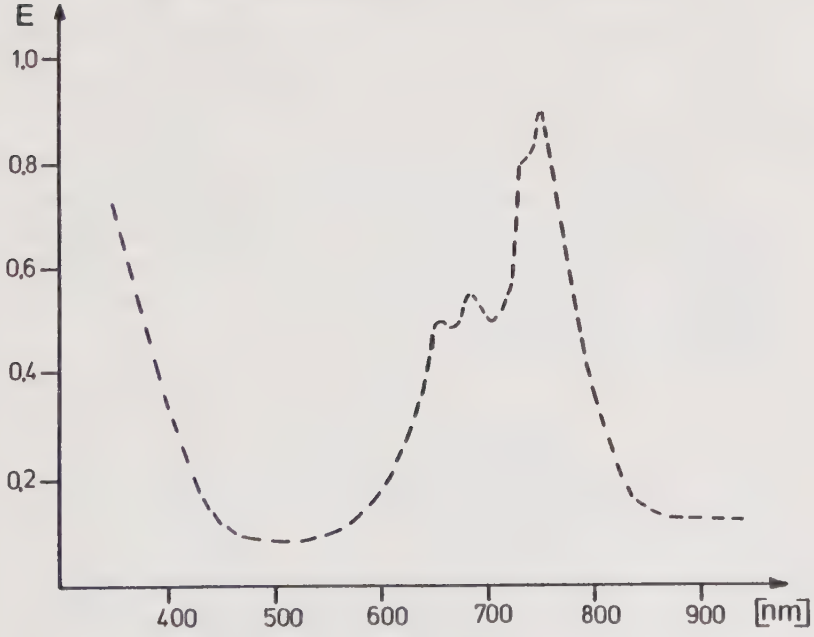
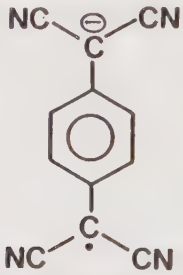


Abb.18: Elektronenspektrum von TCNQ-Radikalen, dargestellt aus TCNQ mit KI in Acetonitril

b) Nachweis von Radikalionen durch Elektronenspinresonanz

Im ESR-Spektrum von Naphazolin und TCNQ in Methanol (Abb.19) erscheinen 45 Linien von unterschiedlicher Intensität, die auf die Bildung eines TCNQ-Radikalanions zurückzuführen sind. Letzteres entsteht durch den vollständigen "Charge-transfer" eines Elektrons aus der Imidazolinbase über einen EDA-Komplex.



Die 45 Linien entstehen durch Spin-Spin-Kopplungen des freien Elektrons mit 4 äquivalenten Wasserstoffen mit I= 1/2 (5 Linien im Intensitätsverhältnis 1:4:6:4:1) und mit 4 äquivalenten Stickstoffen mit I= 1 (9 Linien im Intensitätsverhältnis 1:4:10:16:19:16:10:4:1) (s. Abb.20). Die Linienbreite ΔH beträgt 0,1 G, die Kopplungskonstanten weisen Werte von 1,00 G (a_H^4) und 1,43 G (a_N^4) auf.
Der g-Faktor wurde in Bezug zu 2,6-Di-tert.butyl-4-butoxy-phenoxyl bestimmt; er erhält den Wert 2,00260. Die gleichen Werte erhält man auch aus dem simulierten Spektrum (Abb.21). Neben den 45 Hauptlinien findet man in den Abb. 19 und 21 weitere von sehr geringer Intensität, die auf ^{13}C-Aufspaltungen zurückzuführen sind.

Abb.19: ESR-Spektrum der Umsetzung von TCNQ mit Naphazolin in Methanol

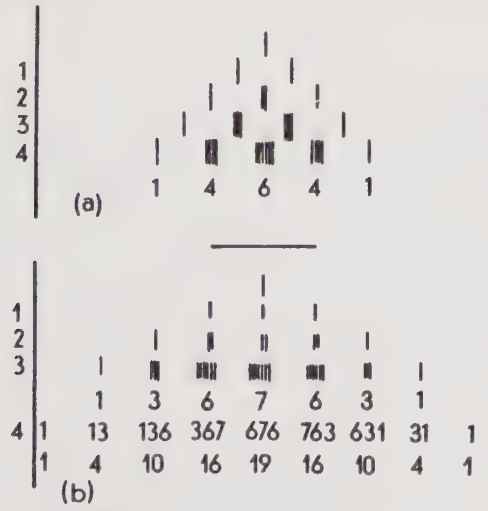


Abb.20: Spin-Spin-Kopplungen des ungepaarten Elektrons aus dem TCNQ-Radikal mit

a: Wasserstoffkern (I= 1/2) $n_H = 4$

b: Stickstoffkern (I= 1) $n_N = 4$

Abb.21: Simuliertes ESR-Spektrum der Umsetzung von TCNQ mit Naphazolin in Methanol

c) IR-Untersuchung

Das IR-Spektrum des TCNQ (Abb.22a) zeigt eine starke und intensive Bande bei 2220 cm^{-1}, die der C≡N-Valenzschwingung zuzuordnen ist. Die Bande bei 1550 cm^{-1} stammt von der aromatischen C=C-Valenzschwingung, während die CH-Valenzschwingung 800 cm^{-1} auf eine aromatische 1,4-Disubstitution zurückzuführen ist. Im Spektrum des Umsetzungsproduktes aus Naphazolin und TCNQ (Abb. 22c) verschieben sich diese Absorptionsbanden nach 2200, 2180, 2160, 2140, 1570 und 830 cm^{-1}. Offensichtlich sind die C≡N-Signale uneinheitlich. Die NH- und CH-Valenzschwingungen des Naphazolins und die CH-Valenzschwingungen des Chinons überlagern sich zu einer breiten Bande. Man erkennt, daß

die C-N-Valenzschwingungen des Imidazolinringes im Radikal zu tieferen Wellenzahlen nach 1180 cm^{-1} verschoben sind. Die aromatischenC=C-Valenzschwingungen (Naphthylring) werden bei 1650, 1600 und 1500 cm^{-1} registriert. Man muß jedoch feststellen, daß die IR-Spektren wenig aussagekräftig sind.

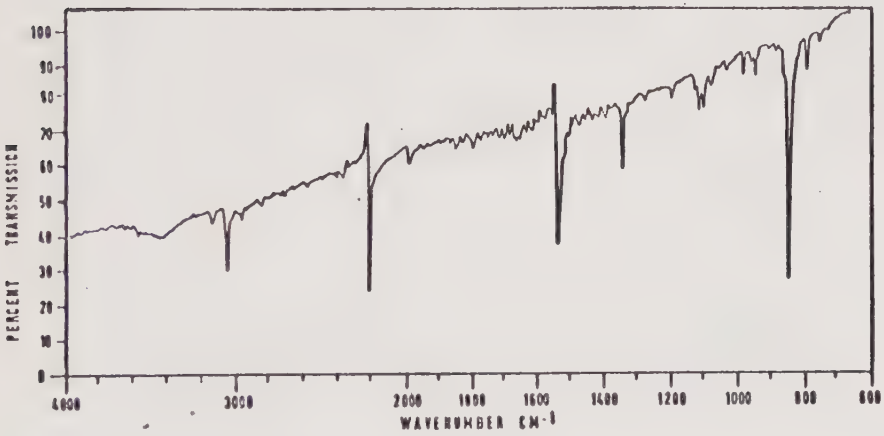


Abb.22a: IR-Spektrum von TCNQ

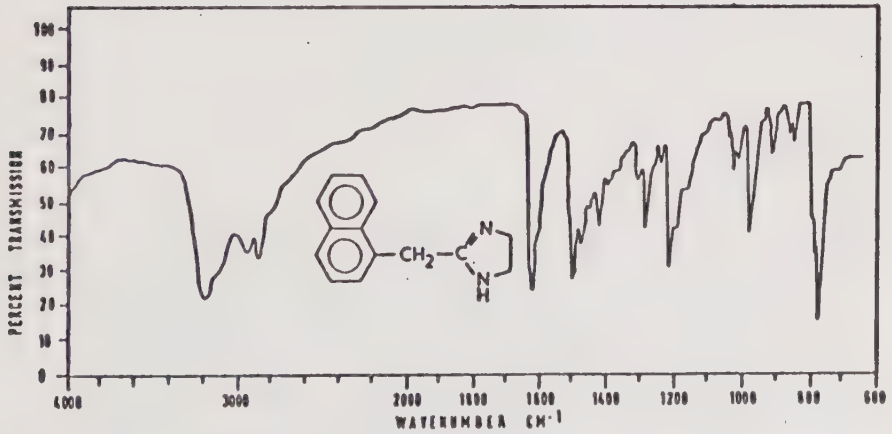


Abb.22b: IR-Spektrum von Naphazolin

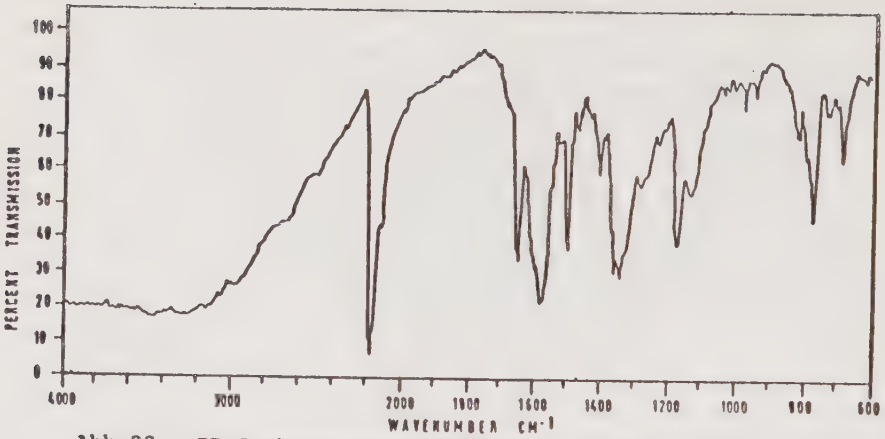


Abb.22c: IR-Spektrum der Umsetzung von TCNQ und Naphazolin

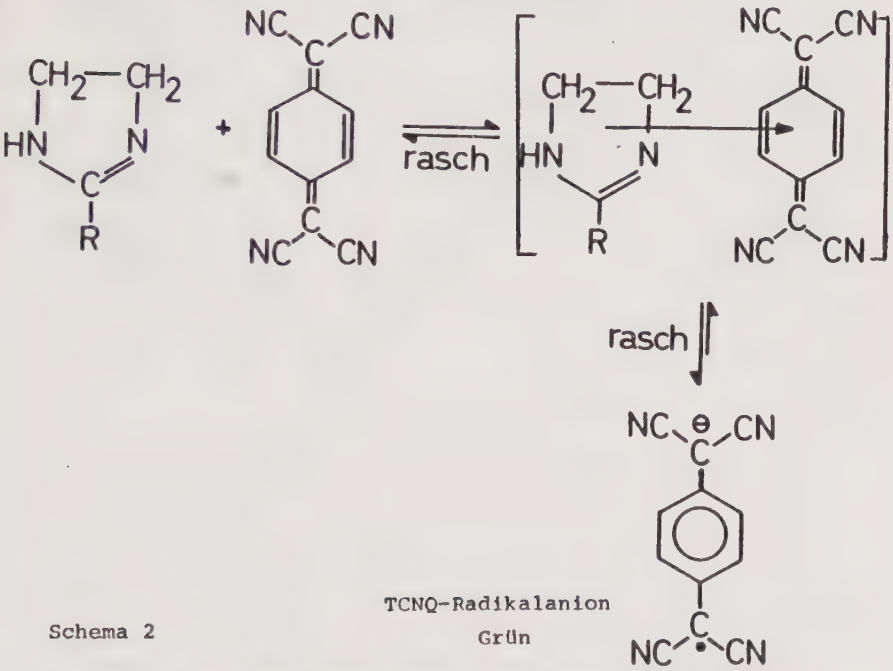
d) Reaktionsmechanismus

Die Radikalanionenbildung wird durch die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels beeinflußt. Dieser Befund steht mit dem in Tab.9 angezeigten Einfluß des Lösungsmittels auf die EDA-Komplexbildung in Einklang[3].

Tab.9: Schematischer Lösungsmitteleinfluß auf die EDA-Komplex- bzw. Radikalionenbildung

Polarität des Lösungsmittels		
Unpolares Lösungsmittel	Misch-Lösungsmittel	Polares Lösungsmittel
$D...A \leftrightarrow D^+ - A^-$	$D...A \leftrightarrow D^+ - A^- \rightleftharpoons D^{\cdot} + A^{\cdot-}$	$D^+ - A^- \rightleftharpoons D^{\cdot} + A^{\cdot-}$
EDA-Komplex	Gleichgewicht zwischen EDA-Komplex und Radikalionenpaar	Gleichgewicht zwischen Ionenpaar und freien Ionen
$h\nu$ EDA	$h\nu$ EDA	$h\nu$ Rad.
$D...A \leftrightarrow D^+ - A^-$	EDA-Abs.bande	$D^{\cdot} + A^{\cdot-}$
EDA-Abs.bande	$h\nu$ Rad.	Abs.banden der Radikalionen
	Abs.banden der Radikalionen	

Der Mechanismus bei der Umsetzung von Imidazolinbasen mit TCNQ verläuft infolgedessen nach Schema 2.



TCNQ-Radikalanion
Grün

Schema 2

Dabei dürfte die Bildung des grüngefärbten TCNQ-Radikalanions in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Methanol auf einer raschen Dissoziation des intermediären CT-Komplexes beruhen.

e) Quantitative Bestimmung der Imidazolinbasen mit TCNQ

Zur quantitativen Bestimmung wird der relativ hohe Extinktionskoeffizient des TCNQ-Radikalanions ausgenutzt. Für das ausgearbeitete Verfahren ist die Eichgerade für eine Konzentration zwischen 0.4 und 1.4 mg Base/100 ml linear (Abb.23). Acetonitril ist ein ideales Lösungsmittel für die Reaktion, weil die Bildung des Radikalanions sehr begünstigt wird.

Tab.10: Maxima und molare Extinktionskoeffizienten in den Elektronenspektren der Imidazolinbasen mit TCNQ in Acetonitril

Base	$\lambda_{max}^{CH_3CN}$ (nm)	ϵ $l.mol^{-1}.cm^{-1}$
Oxymetazolin	440,660,680,745	21800,10600,12500,26500
Xylometazolin	" " " "	21000,8400,10700,24900
Antazolin	" " " "	19900,8900,10700,23900
Tolazolin	" " " "	19000,9800, 12000,23300
Naphazolin	" " " "	18600,8600,10000,22700

Zur Gehaltsbestimmung von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^{R}-Tabletten und Xylometazolinhydrochlorid in Otriven^{R}-Tropfen werden die Basen nach dem Ammoniakalisieren der wäßrigen Lösungen mit Chloroform ausgeschüttelt. Das unpolare Lösungsmittel wird unter N_2 abgezogen und der Rückstand in Acetonitril gelöst. Nach dem Versetzen mit TCNQ wird mit Hilfe von Eichlösungen über eine Regressionsgerade die jeweilige Konzentration berechnet.

$$E_{745} = -0.014 + 0.66\ C \quad (r: 0.9947) \quad \ldots\ldots \text{Tolazolin - TCNQ}$$

$$E_{745} = -0.002 + 0.579\ C \quad (r: 0.9976) \quad \ldots\ldots \text{Xylometazolin-TCNQ}$$

Der prozentuale Gehalt des deklarierten Wertes ist

$$\% \text{ d.D} = f \cdot \frac{C_{gef}}{C_{theor.}} \cdot 100$$

Es wurde ein mittlerer Gehalt von

96.4 ± 1.85 (Tolazolinhydrochlorid) und
99.08 ± 1.49 (Xylometazolinhydrochlorid)

gefunden.

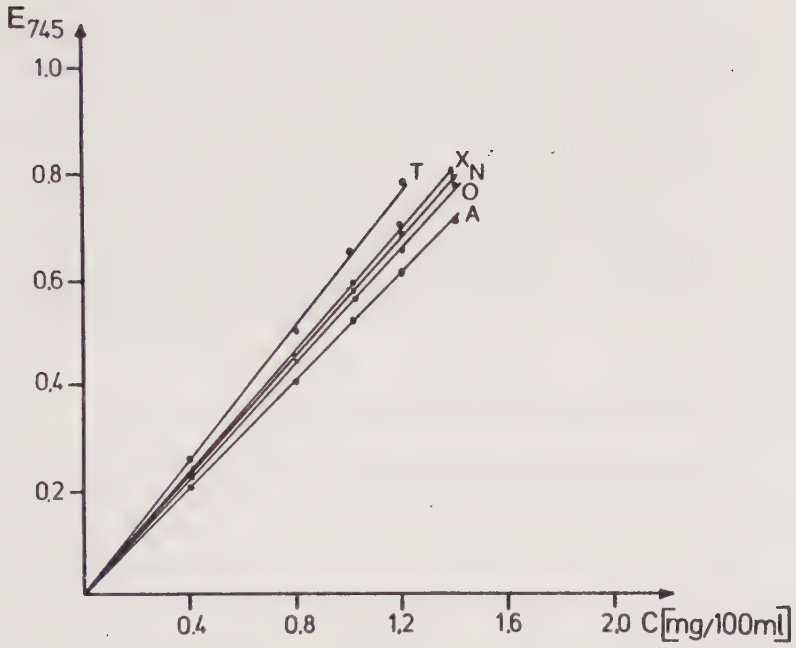


Abb.23: Eichkurven der Umsetzung von Imidazolinbasen mit TCNQ (c= o.2 mg/ml) in Acetonitril

T : Tolazolin
X : Xylometazolin
N : Naphazolin
O : Oxymetazolin
A : Antazolin

2. Reaktionen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ)

Unter den Cyanochinonen wird Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) als π-Acceptor für eine CT-Komplexbildung häufig verwendet. Die Wechselwirkung von DDQ mit verschiedenen aromatischen Kohlenwasserstoffen führte nicht nur zu einer EDA-Verbindung[35,36], sondern auch zu Radikalionenbildungen[3]. In Tetrafluoressigsäure reagiert DDQ mit Perylen und 9,10-Diphenylanthracen unter Bildung eines Radikalkations[37]. Die Assoziierungskonstanten und die Extinktionskoeffizienten der CT-Komplexe des Methylbenzols mit DDQ wurden über spektroskopische Methoden bestimmt[38].

a) Elektronenspektroskopische Untersuchung

Die Umsetzungen mit DDQ wurden sowohl in unpolaren als auch in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Dabei bilden sich in unpolaren Lösungsmitteln vornehmlich CT-Komplexe, während in polaren Lösungsmitteln, insbesondere Acetonitril, eine Radikalionenbildung begünstigt wird.
Werden Antazolin oder Oxymetazolin mit DDQ im Überschuß in Chloroform kurz unterhalb des Siedepunktes versetzt, so scheidet sich beim Abkühlen ein gelbbraunes Produkt aus. Wird das Reaktionsprodukt in Ethanol gelöst, so entsteht eine leuchtend gelbgefärbte Lösung.
In der DC Untersuchung treten die Flecke von Antazolin und Oxymetazolin (Rf 0.4) auf. Nach dem Besprühen des Chromatogramms mit einer Chloroformlösung von DDQ und anschließendem Erwärmen bis 60°, lassen sich die Imidazolinbasen als gelbe Flecke detektieren. Das Elektronenspektrum des gelbgefärbten Produkts in Ethanol (Abb.24) läßt sich als typisches Spektrum eines nichtionischen EDA-Komplexes deuten. Bei 295 nm und 395 nm treten die CT-Banden auf, welche sowohl im Spektrum des Donators als auch im Spektrum des Acceptors fehlen. Eine Ethanol-Lösung des DDQ

zeigt zwei Absorptionsmaxima bei 340 und 470 nm (Abb.25). Bei der Umsetzung von Imidazolinbasen mit DDQ in Acetonitril ist eine rotgefärbte Lösung festzustellen. Im Elektronenspektrum erkennt man die Absorptionsmaxima bei 455, 545 und 585 nm. Das Absorptionsmaximum bei 455 nm dürfte wie beim TCNQ (Abb.17) auf einer CT-Bande beruhen (Abb.26). Durch Reduktion des π-Acceptors in Acetonitril mit KI ist es leicht möglich das DDQ zum Radikalanion zu überführen. Vergleicht man mit dem Spektrum der Umsetzung von Imidazolinbasen mit DDQ im Bereich von 500 nm bis 600 nm, so muß man die Absorption dem DDQ-Radikal zuordnen.

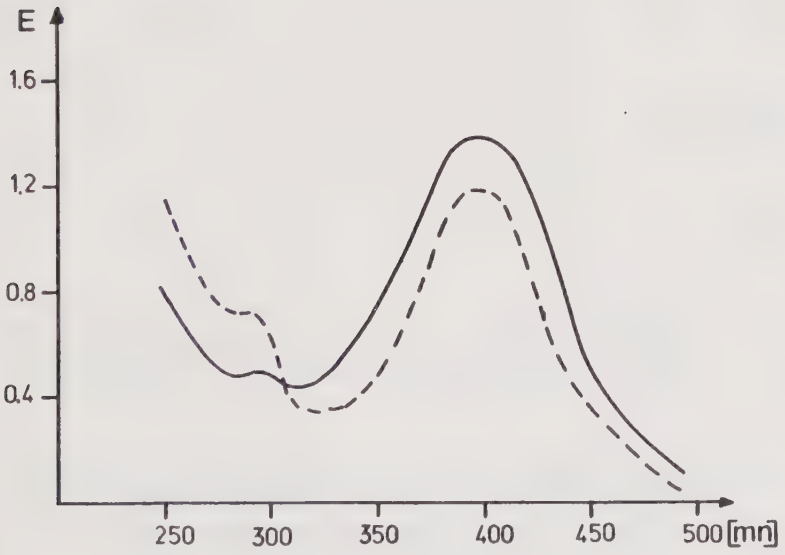


Abb.24: Elektronenspektren des isolierten EDA-Komplexes in Ethanol (c= 10.0 mg/100 ml)
———— Oxymetazolin-DDQ
---------- Antazolin-DDQ

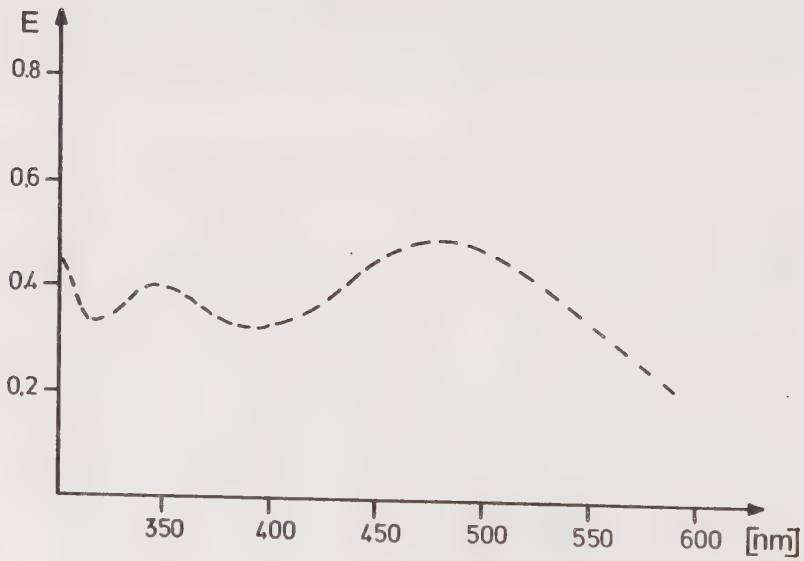


Abb.25: Elektronenspektrum des DDQ in Ethanol
(c= 10,0 mg/100 ml)

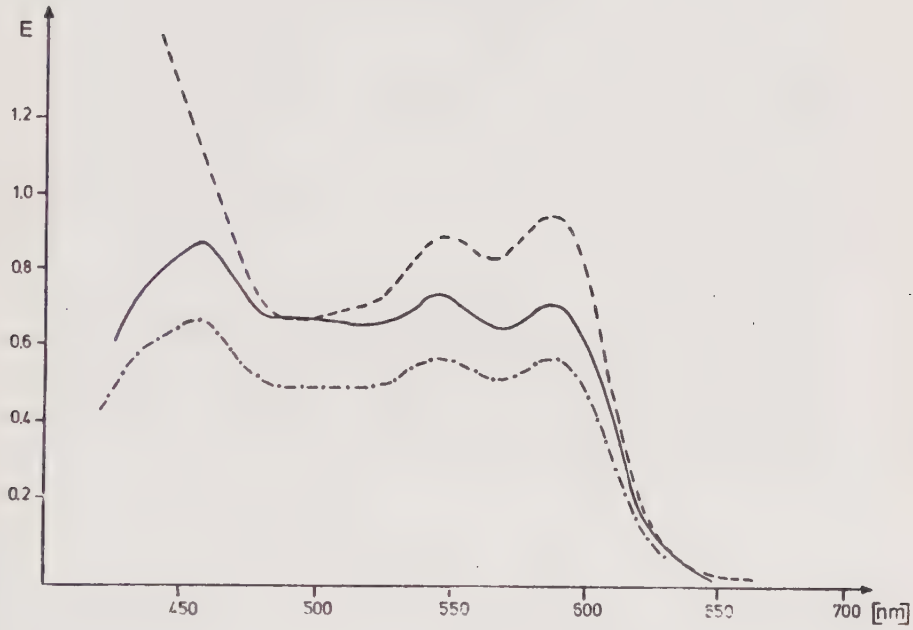


Abb.26: Elektronenspektren des DDQ-Radikalanions in Acetonitril

----- DDQ-Radikalanion (KI-Reduktion)

——— Tolazolin-DDQ (c= 5,0 mg/100 ml)

-·-·- Antazolin-DDQ (c= 5,0 mg/100 ml)

b) ESR-Untersuchung

Die Bildung des Radikalanions über einen Charge-Transfer-Komplex wurde durch ESR-Spektroskopie nachgewiesen. Die 5 Linien des DDQ-Radikals (Abb.27) zeigen ein Intensitätsverhältnis von 1:2:3:2:1. Die Aufspaltung im ESR-Spektrum kommt durch die Wechselwirkung des freien Radikalelektrons mit zwei äquivalenten ^{14}N-Kernen mit I= 1 zustande. Die Linienbreite Δ H beträgt 0.28 G und die Kopplungskonstante für die einzelnen Stickstoffkerne (a_N^2= 0.55 G). Im simulierten Spektrum (Abb.28) erhält man etwas genauere Werte: ΔH= 0.39 G und a_N^2= 0.58 G. Der g-Faktor des Radikals wurde an den des 2,6-Di-tert.-butyl-4-butoxy-phenoxyls angeschlossen und zu g= 2.0050 bestimmt. Die Feinaufspaltung des DDQ-Radikalanions ist weitaus geringer und die Linienbreite größer als die des TCNQ-Radikalanions. Während beim TCNQ-Radikal eine Kopplung zwischen dem freien Elektron mit den Stickstoff- und Wasserstoffkernen eintritt, erfolgt beim DDQ-Radikal eine Kopplung des freien Elektrons mit den Stickstoff- und Chlorkernen. Letzteres führt zu einer Linienverbreiterung im Spektrum

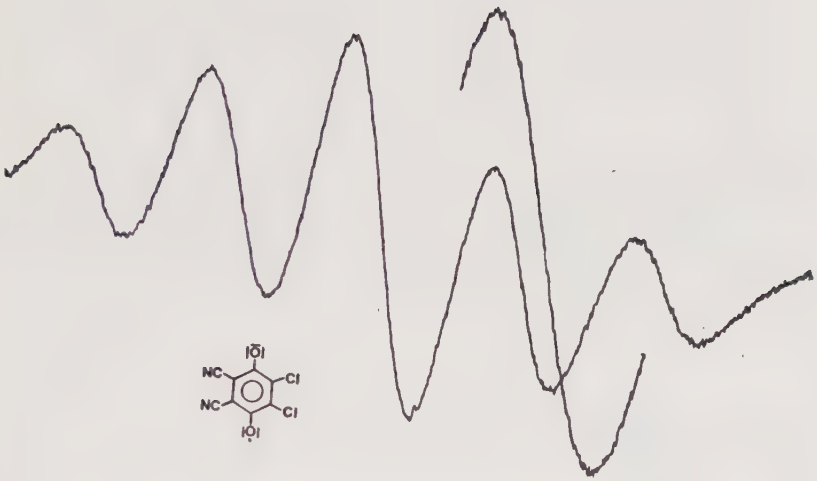


Abb.27: ESR-Spektrum des DDQ-Radikalanions

Abb.28 : Simuliertes ESR-Spektrum des DDQ-Radikalanions

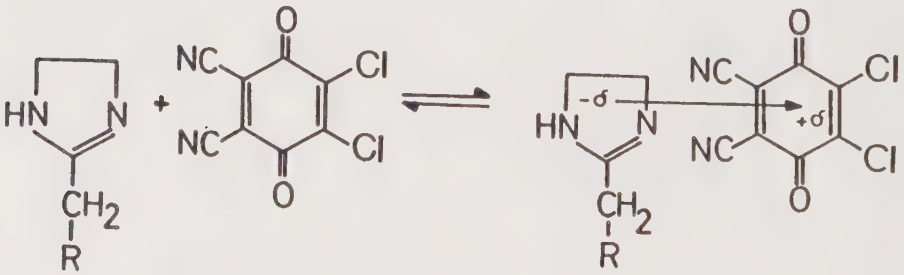
c) IR-Untersuchung

Das IR-Spektrum des isolierten EDA-Komplexes addiert sich aus den Spektren der Einzelkomponenten. So zeigen die IR-Spektren der Antazolin-DDQ- und Oxymetazolin-DDQ-Komplexe die CN-Valenzschwingungen als intensive Bande bei 2200 cm^{-1} (bei DDQ 2220 cm^{-1}). In beiden Spektren überlagern sich auch die CO-Valenzschwingungen des Chinons (1675 cm^{-1}) und C=C-Valenzschwingungen der Base (1600 cm^{-1}) zu einer breiten Bande (1600 cm^{-1}) (vgl. Abb.62a,b,c und Abb.63a,b im Experimentellen Teil). Es sind keine zusätzlichen Banden festzustellen.

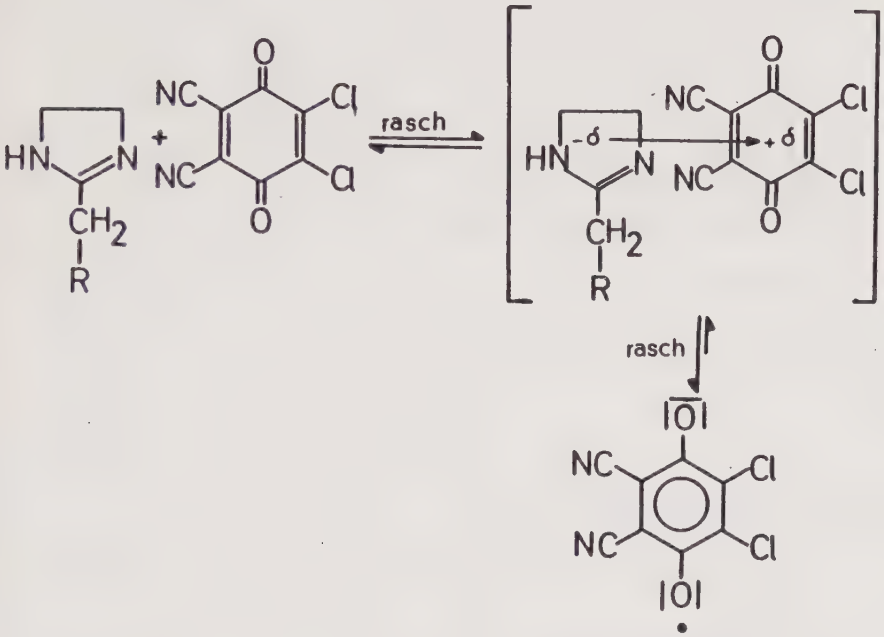
d) Reaktionsmechanismus

Der Reaktionsmechanismus läßt sich wie folgt zusammenfassen (Schema 3).

In unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform entsteht ein gelber CT-Komplex.



In polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril zerfällt der CT-Komplex in Radikale.



DDQ-Radikalanion
Rot

Schema 3

e) Quantitative Bestimmung

Die Extinktion des roten Dichlordicyano-p-benzo-semichinons wurde in Acetonitril bei 455, 545 und 585 nm gemessen. Die Linearität ist zwischen 3,0 und 8,0 mg Base/ 100 ml gegeben. Wegen der geringeren Empfindlichkeit des DDQ-Radikals empfiehlt sich die Anwendung dieses Acceptors nicht zu quantitativen Bestimmungen der Imidazolinbasen in Zubereitungen.

Tab.11: ε-Werte der Imidazolinbase -DDQ-Verbindungen in Acetonitril

Base	λ_{455} nm	λ_{545} nm	λ_{585} nm
Antazolin	7000	6500	7000
Naphazolin	7000	5700	6000
Oxymetazolin	7800	6800	7500
Tolazolin	7400	6000	6500
Xylometazolin	7000	6500	6600

3. Umsetzung mit p-Chloranil

a) Elektronenspektroskopische Untersuchung

In der Literatur wird p-Chloranil als π-Acceptor zur quantitativen Bestimmung von einigen Alkaloiden in Acetonitril verwendet[10]. Die geringen molaren Extinktionskoeffizienten wurden durch die geringe Konzentration an Radikalanionen in der Lösung erklärt. Setzt man äquimolare Mengen von p-Chloranil mit den Imidazolinbasen Tolazolin und Naphazolin als n-Donator in Chloroform um, so ist nach einigen Minuten eine Farbveränderung der Reaktionslösung nach Rot festzustellen. Ersetzt man Chloroform durch polare Lösungsmittel wie Acetonitril oderMethanol, so erhält man zwar auch eine Rotfärbung, aber von geringerer Intensität. Das Elektronenspektrum der rotgefärbten Lösungen zeigt in Chloroform und in Acetonitril ein auffallend breites Maximum bei 510 nm (Abb.29), welches die Charakteristika eines EDA-Komplexes aufweist.

Die stöchiometrische Zusammensetzung des Tolazolin-p-Chloranil-Komplexes (Abb.30) wurde über das Job'sche Verfahren bestimmt. Man erhält eine 2:1-EDA-Komplexbildung. Antazolin, Oxymetazolin und Xylometazolin zeigen mit p-Chloranil keine Rot-, sondern eine Orangefärbung. Im Unterschied zu den Tolazolin- und Naphazolin-Chloranil-Spektren treten statt des Absorptionsmaximums bei 510 nm drei Maxima bei 320, 420 und 445 nm auf (Abb.31). Da eine Lösung von p-Chloranil in Acetonitril sich nach Zugabe von KI ebenfalls Orange färbt, und dieselben Maxima aufweist (Abb.32), ist in diesen Fällen ein CT-Komplex nachgewiesen.

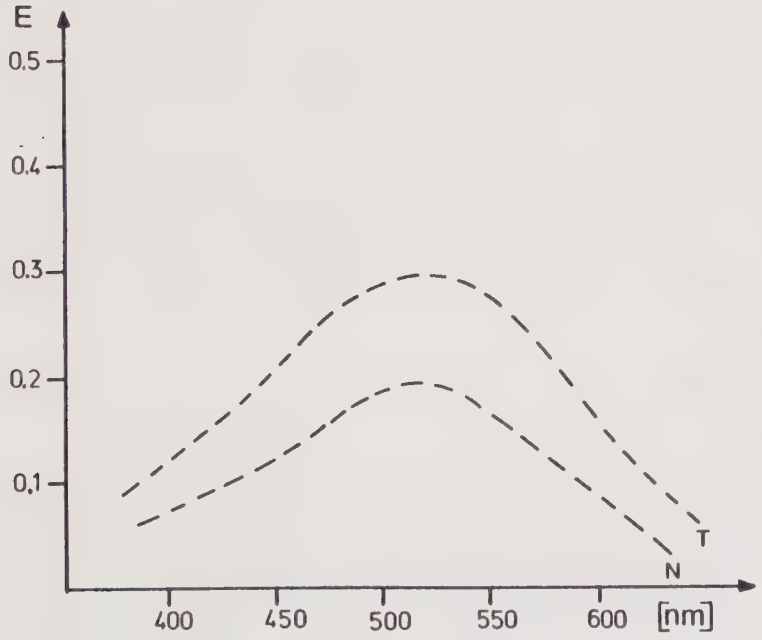


Abb.29: Elektronenspektren in $CHCl_3$
T : Tolazolin-p-Chloranil
N : Naphazolin-p-Chloranil (c= 1,0 mg/100 ml)

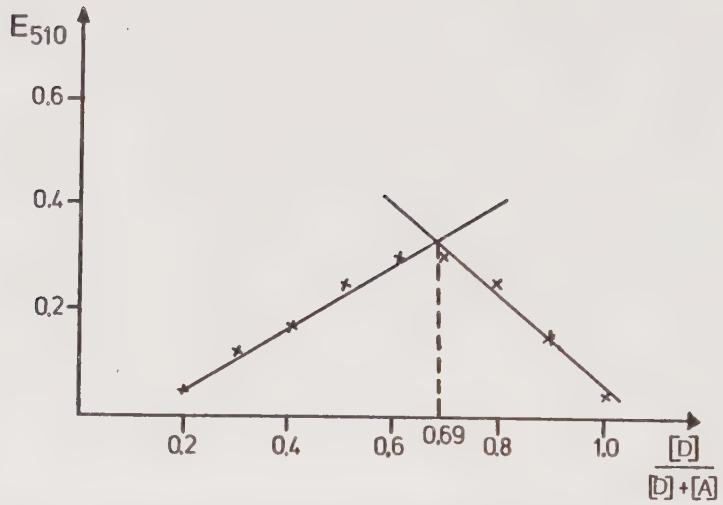


Abb.30: Stöchiometrische Zusammensetzung der EDA-Komplexbildung des Tolazolin-p-Chloranils in $CHCl_3$
Stammlösungen: $[D] = 5 \times 10^{-4}$ mol/l
$[A] = 5 \times 10^{-4}$ mol/l

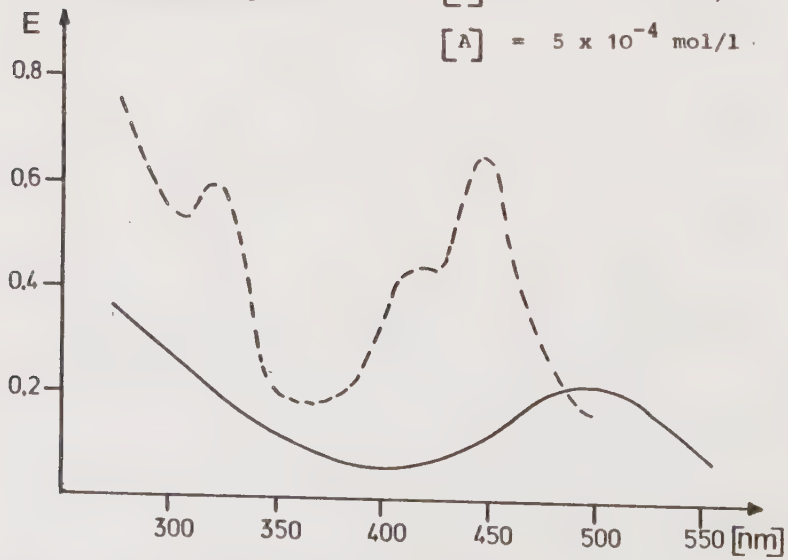


Abb.31: Elektronenspektren in Acetonitril
——— Naphazolin-p-Chloranil (c= 5,0 mg/100 ml)
------ Oxymetazolin-p-Chloranil (c= 1,0 mg/100 ml)

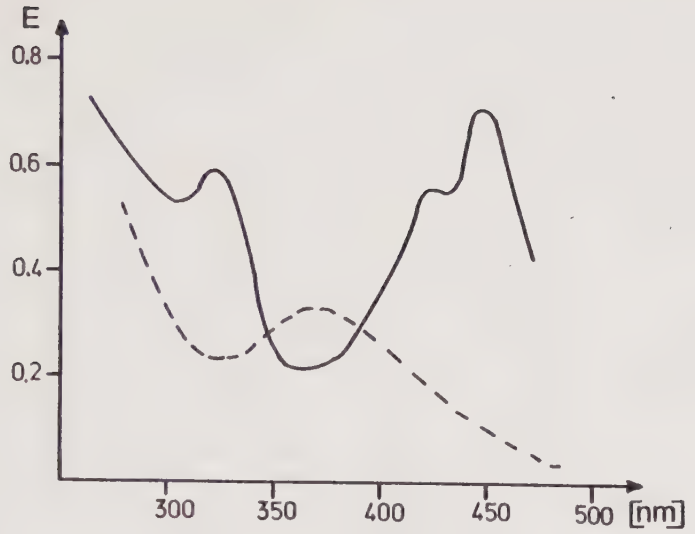


Abb.32: Elektronenspektren in Acetonitril
------ p-Chloranil (c= 10 mg/100 ml)
——— p-Chloranilanion-Radikal (KI-Reduktion)

b) ESR-Untersuchung

Untersucht man die roten bzw. orangegefärbten Lösungen aus den Imidazolinbasen mit p-Chloranil auf ihr paramagnetisches Verhalten, so lassen sich in den ESR-Spektren Radikale nur in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril nachweisen (Abb.33 und 34). Die Linienbreite ΔH beträgt 6.6 G. Die Kopplungskonstanten konnten nicht ermittelt werden, da die Spin-Spin-Kopplung zwischen dem freien Elektron und den Chlorkernen (I= 3/2) zu schwach ist. Es kann davon ausgegangen werden, daß die gemessene Absorption auf die Bildung des p-Chloranil-Radikalanions zurückzuführen ist.

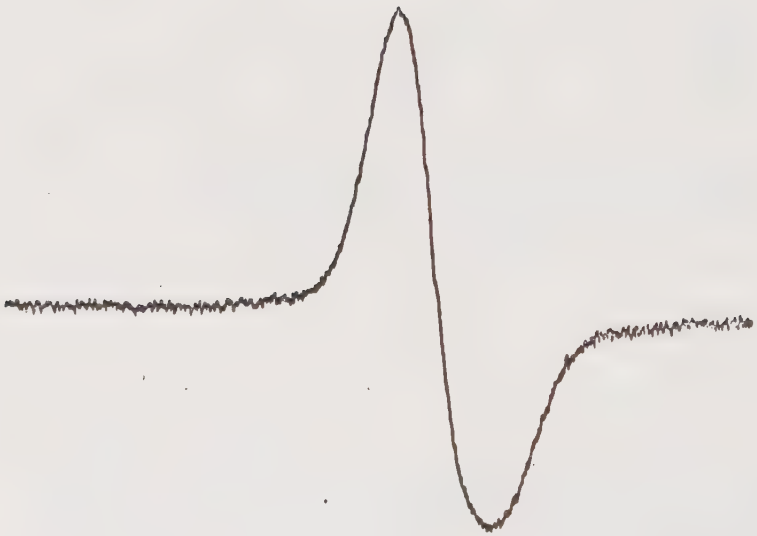


Abb.33: ESR-Spektrum des Antazolin-p-Chloranils in Acetonitril

Abb.34: ESR-Spektrum des p-Chloranil-Radikalanions in Acetonitril (KI-Reduktion)

c) IR-Untersuchung

Im IR-Spektrum des Naphazolin-p-Chloranil-Komplexes findet man die für EDA-Komplexe typische additive Überlagerung der Spektren von Naphazolin und p-Chloranil mit kleinen Verschiebungen und geringeren Intensitäten (Abb.35a,b,c). Die Banden der C-Cl-Valenzschwingungen treten bei 720, 750 cm^{-1} auf (bei p-Chloranil 720 und 760 cm^{-1}). Die Carbonyl- und die C=C-Valenzschwingungen des p-Chloranils erscheinen bei 1690 und 1580 cm^{-1}, im Komplex dagegen bei 1670 und 1600 cm^{-1}. Die NH- und CH-Valenzschwingungen überlagern sich zu einer breiten Bande.

Die aromatischen (drei- und vier- benachbarte) Protonen im Naphazolin werden im Komplex und in der freien Base bei 780 cm^{-1} aufgezeichnet.

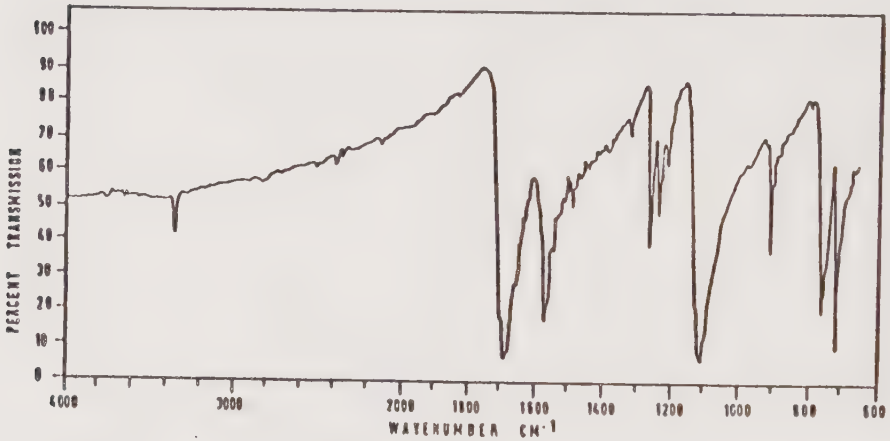


Abb.35a: IR-Spektrum von p-Chloranil

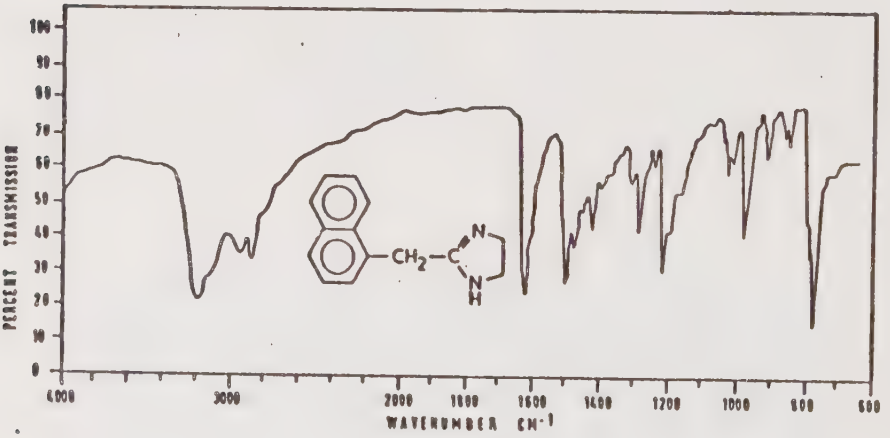


Abb.35b: IR-Spektrum von Naphazolin

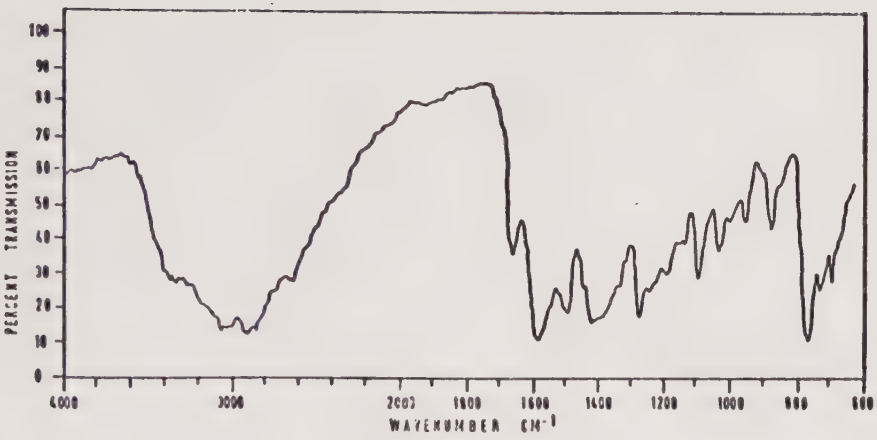


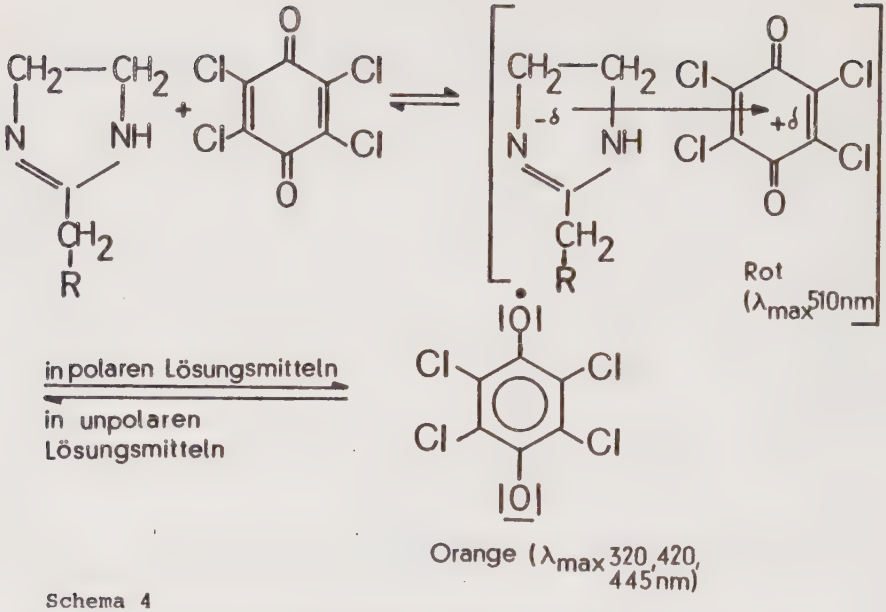
Abb.35c: IR-Spektrum von Naphazolin-p-Chloranil

d) Reaktionsmechanismus

Die Reaktion von Imidazolinbasen mit p-Chloranil läuft nach Schema 4 ab:

In unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform entsteht nur aus Tolazolin und Naphazolin mit p-Chloranil ein roter CT-Komplex. Antazolin, Oxymetazolin und Xylometazolin reagieren nicht mit p-Chloranil.

In polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril dissoziiert der CT-Komplex aus Tolazolin und Naphazolin teilweise (Gleichgewicht zum CT-Komplex verschoben), aus Oxymetazolin Antazolin und Xylometazolin mit p-Chloranil ganz zu Radikalionen.



Schema 4

Nach den Job-Messungen und der Elementaranalyse setzen sich zum Komplex 2 Mol Tolazolin oder Naphazolin mit 1 Mol p-Chloranil um. Aufgrund der breiten IR-Banden zwischen 3400 und 3000cm^{-1} und der Verschiebung der Carbonylvalenzschwingungen zu tieferen Wellenzahlen (1696 zu 1670 cm^{-1}) kann man auf Wasserstoffbrückenbindung von NH- zum Chinon hinweisen, so daß dafür die Struktur Tolazolin-p-Choranil in Frage kommt[39] (Abb.36).

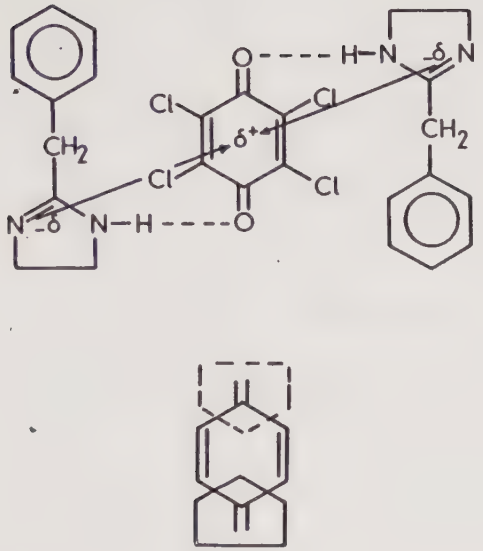


Abb.36: EDA-Komplex aus Tolazolin und p-Chloranil mit Wasserstoffbrückenbindung

e) Quantitative Bestimmung

Zur quantitativen Bestimmung von Imidazolinbasen mit p-Chloranil ermittelt man die Eichkurven der roten CT-Komplexe in Chloroform (Tolazolin und Naphazolin) bzw. der orange gefärbten Lösungen in Acetonitril (Oxymetazolin, Antazolin und Xylometazolin). Linearität ist bei Tolazolin und Naphazolin zwischen 1,0 und 3,0 mg Base/100 ml gegeben, während sie bei Oxymetazolin zwischen 1,0 und 4,0 mg Base/100 ml liegt (vgl. Abb. 65a,b im Experimentellen Teil und Tab. 12).

Tab.12: ε-Werte der Imidazolinbase-p-Chloranil-Verbindungen

Base	λ_{max} (nm)	ε $l.mol^{-1}.cm^{-1}$
Tolazolin	510 nm ($CHCl_3$)	12 000
Naphazolin	510 nm ($CHCl_3$)	9 400
Oxymetazolin	445 nm (CH_3CN)	11 400
Antazolin	445 nm (CH_3CN)	5 300
Xylometazolin	445 nm (CH_3CN)	1 500

4. Umsetzung mit Nitrofluorenonen

Die Umsetzung von Imidazolinbasen mit 2,4,5,7-Tetranitrofluorenon (TeNF) bzw. 9-Dicyanomethylentrinitrofluorenon (DTF) verläuft analog der Umsetzung mit TCNQ. Die Acceptoreigenschaften werden sowohl durch die Nitrogruppe als auch durch die Carbonylfunktion (TeNF) bzw. Dicyanomethylengruppe (DTF) hervorgerufen.

a) Elektronenspektroskopische Untersuchung

Das Elektronenspektrum der Reaktionslösung des Tolazolins und des Naphazolins mit TeNF in Acetonitril zeigt Absorptionsmaxima bei 395 und 535 nm (Abb.37). Das letzte Maximum ist auf ein TeNF-Radikal zurückzuführen, wie das Vergleichsspektrum nach Zn^{O}/NaOH-Reduktion von TeNF beweist. Die Absorption bei 395 nm dürfte dagegen einer CT-Bande zuzuordnen sein. Ebenso verläuft es sich mit DTF als π -Acceptor. Von den Maxima bei 395, 510 und 550 nm (Abb. 38) sind die beiden letzten auf das DTF-Radikal zurückzuführen (vgl. Zn^{O}-Reduktion in NaOH).

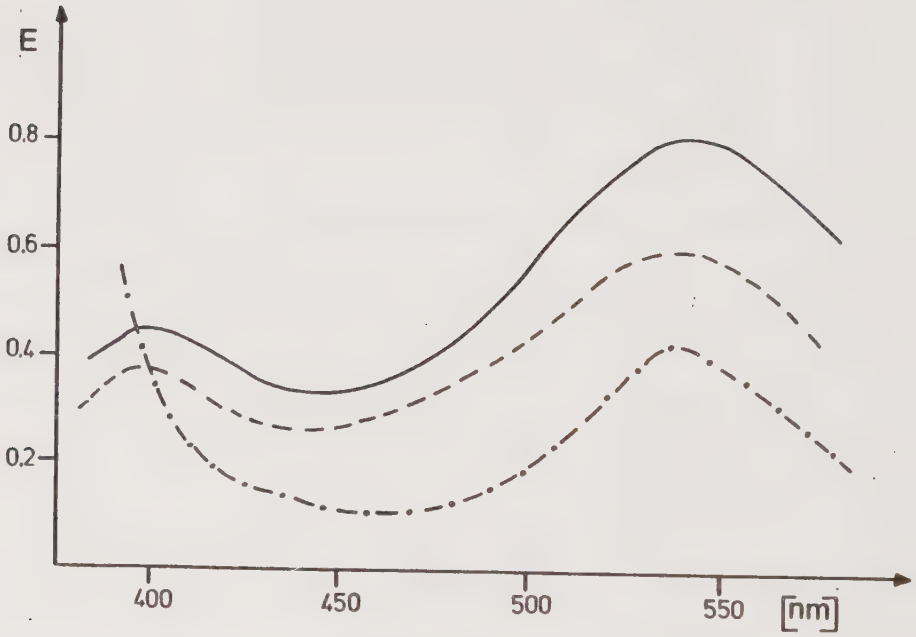


Abb.37: Elektronenspektren des TeNF-Radikalanions in Acetonitril

-·-·- TeNF-Radikalanion (Zn^{O}/NaOH-Reduktion)
——— Tolazolin-TeNF
----- Naphazolin-TeNF
(c= 3,0 mg/100 ml)

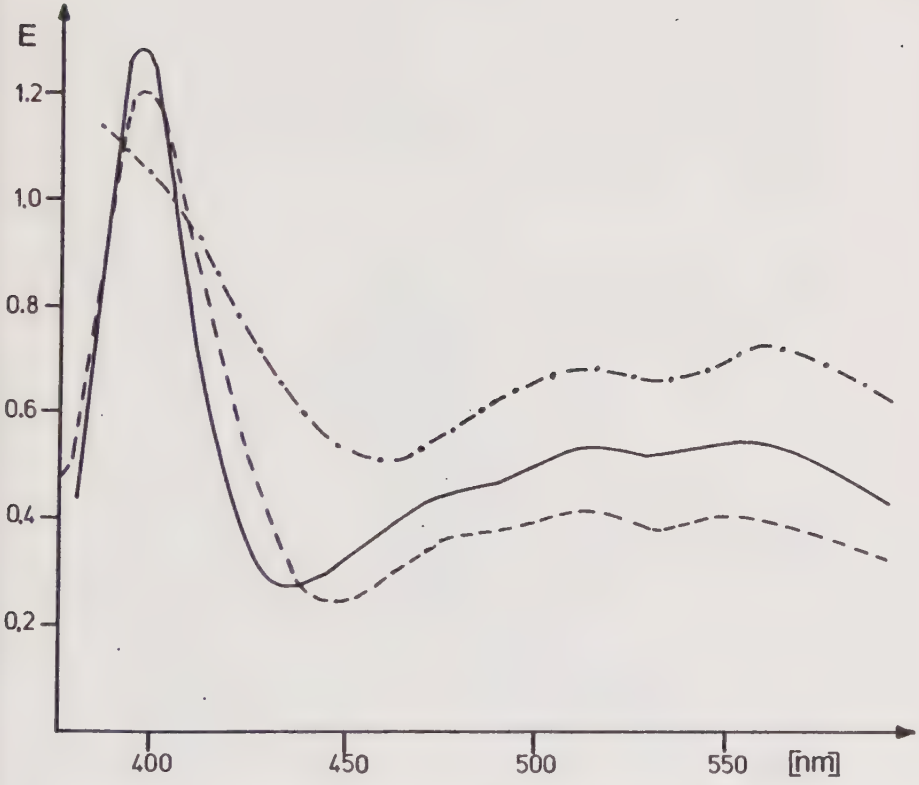


Abb.38: Elektronenspektren des DTF-Radikalanions in Acetonitril

-·-·-·-·- DTF-Radikalanion (Zn^{O}/NaOH Reduktion)

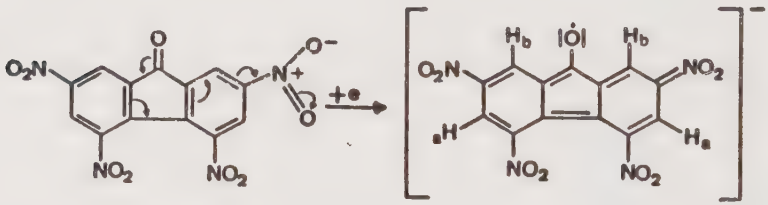
———— Naphazolin-DTF

------- Oxymetazolin-DTF

(c= 5,0 mg/100 ml)

b) ESR-Untersuchung

Im ESR-Spektrum von Naphazolin-TeNF findet man eine Grobstruktur, die aus nicht genau definierten Linien besteht (Abb.39). Es ist jedoch anzunehmen, daß die angedeuteten Linien durch die Wechselwirkung des Radikalelektrons mit vier äquivalenten Stickstoff- und nur zwei äquivalenten Wasserstoffkernen (H_b) des TeNF zustandekommen. Aus dem simulierten Spektrum (Abb.40) erhält man die Werte der Kopplungskonstanten (a_N^4= 0.29 G, a_H^2= 0.65 G) und Linienbreite (ΔH= 0.11 G). Man kann folgenden Mechanismus des TeNF-Radikalanions postulieren:



Das TeNF-Radikalanion ist leicht oxidierbar und deshalb instabil. Aus diesem Grund ist die Aufnahme des ESR-Spektrums erschwert. Vermutlich enthalten die Maßlösungen trotz Stickstoffspülung noch Spuren von gelöstem Sauerstoff, der mit dem TeNF-Radikalanion reagiert. Ähnliche Beobachtungen haben auch Dehl und Fraenkel[40] bei der elektrolytischen Reduktion von Fluorenon gemacht. Bei der Umsetzung mit DTF können wir kein Radikal nachweisen[41].

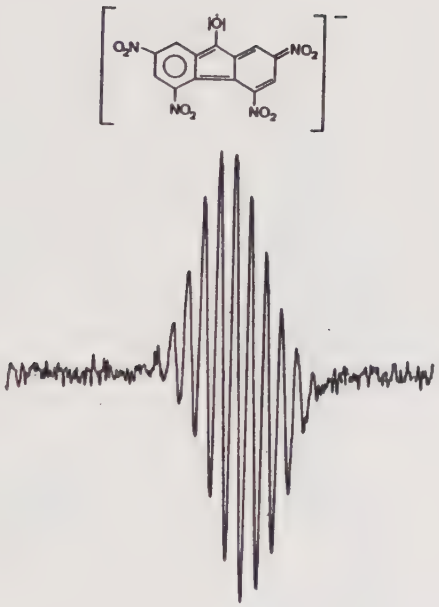


Abb.39: ESR-Spektrum der Umsetzungslösung von Naphazolin mit TeNF in Methanol

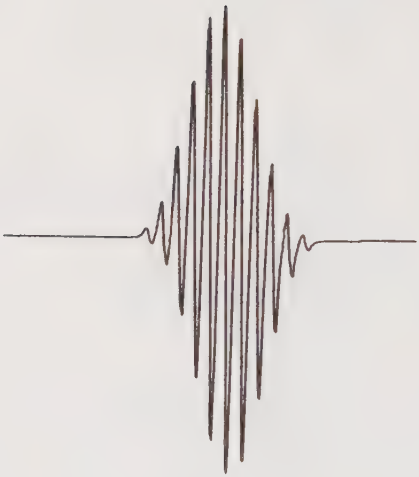


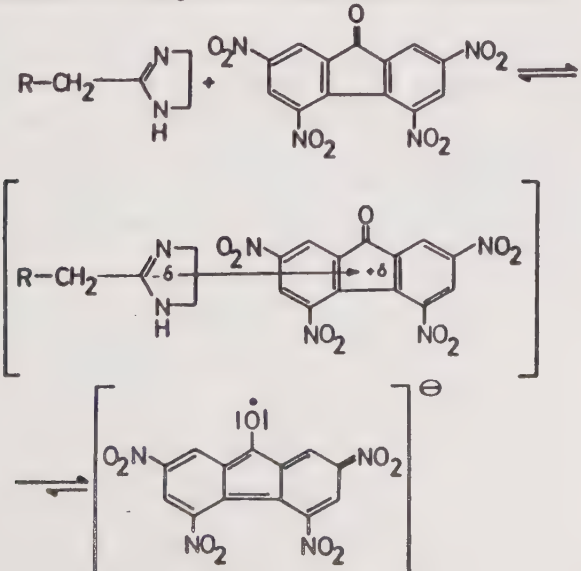
Abb.40: Simuliertes ESR-Spektrum des TeNF-Radikalanions in Methanol

d) IR-spektroskopische Untersuchung

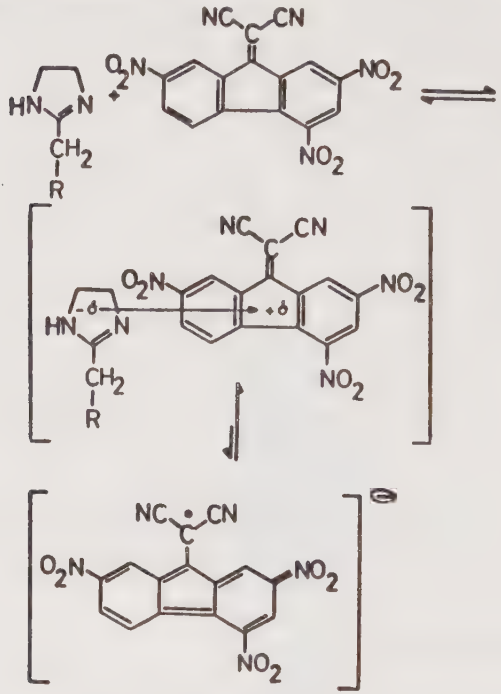
Im IR-Spektrum des Naphazolin-TeNF-Umsetzungsproduktes treten neben den Banden der Einzelkomponenten keine zusätzlichen Banden auf. Wesentliche Bandenverschiebungen sind kaum festzustellen. Tetranitrofluorenon (TeNF) weist bei 1340, 1550 cm^{-1} NO_2-Valenzschwingungen, bei 3100 cm^{-1} CH-Valenzschwingungen und bei 1750 cm^{-1} CO-Valenzschwingungen auf. Diese Banden findet man in dem Spektrum des Naphazolin-TeNF bei ungefähr denselben Wellenzahlen (vgl. Abb. 66a,b,c im Experimentellen Teil). Ein Vergleich des IR-Spektrums aus dem Oxymetazolin-DTF mit den aufgenommenen Spektren der Oxymetazolin und DTF zeigt keine Bandenveränderungen (vgl. Abb. 67a,b,c im Experimentellen Teil). Die C-NO_2-, -C≡N und C-H-Valenzschwingungen erscheinen bei (1360, 1520 cm^{-1}), 2200 cm^{-1} und 3100 cm^{-1} (bei DTF: 1350, 1530 ,2220 und 3100 cm^{-1}). Die OH- und NH-Valenzschwingungen des Oxymetazolins und C-H-Valenzschwingungen des DTF überlagern sich zu einer breiten Bande bei 3400 cm^{-1}.

e) Reaktionsmechanismus

Bei der Reaktion von Imidazolinbasen mit TeNF zerfallen die entstehenden CT-Komplexe zu Radikale (Schema 5)



Bei der Umsetzung mit DTF ist das Gleichgewicht zu einem EDA-Komplex verschoben (Schema 6)



f) Quantitative Bestimmung

Zur quantitativen Bestimmung von Imidazolinbasen mit Nitrofluorenonen (TeNF, DTF) wird die Absorption des TeNF-Radikalanions ($\lambda_{535\ nm}$) bzw. des Imidazolinbase-DTF-Molekülkomplexes ($\lambda_{395\ nm}$) in Acetonitril gemessen. Das Lambert-Beer-Gesetz ist erfüllt. Die Base kann im Konzentrationsbereich von 1,0 - 4,0 mg/100 ml bestimmt werden (Abb. 41, 42).

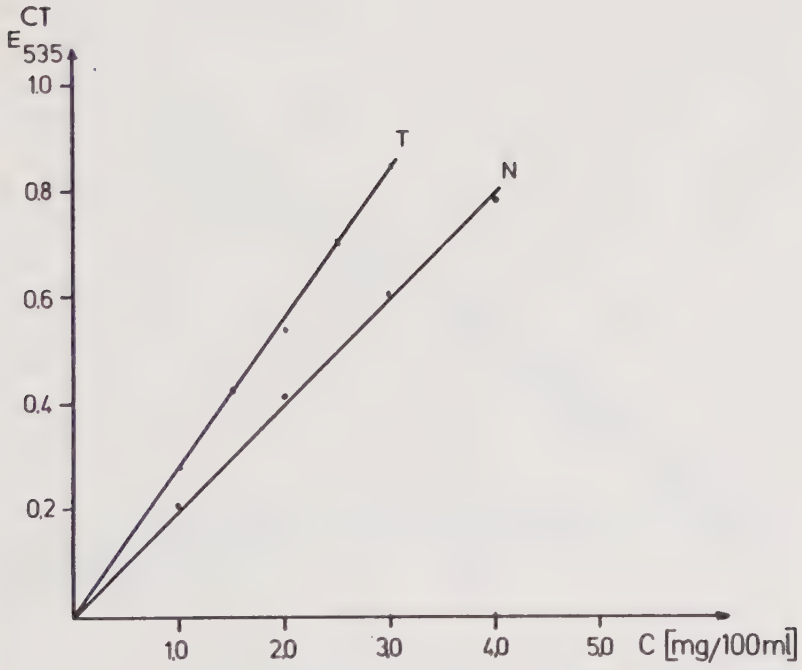


Abb.41: Eichkurven der Imidazolinbasen mit TeNF

T : Tolazolin
N : Napahzolin

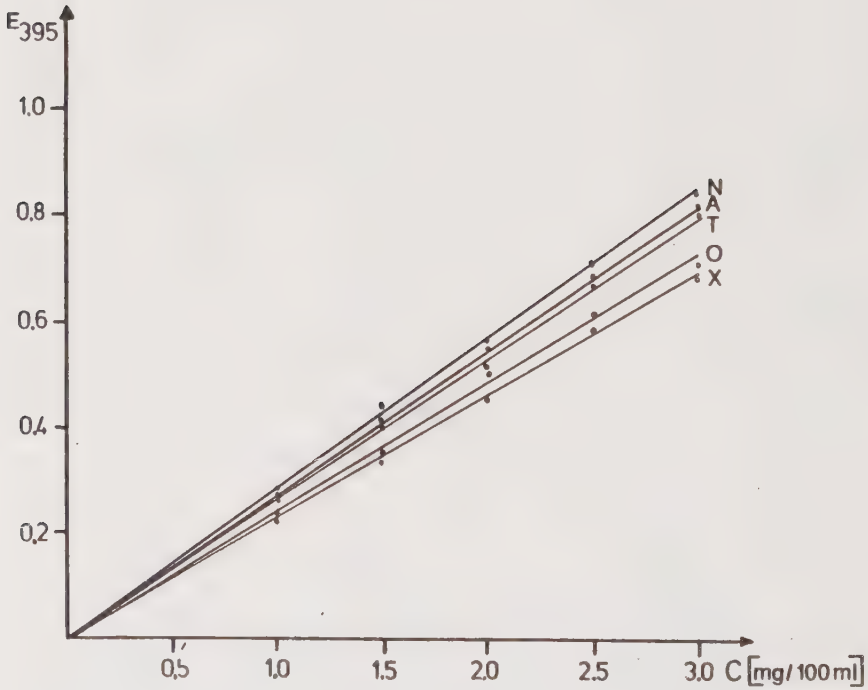


Abb.42: Eichkurven der Imidazolinbasen mit DTF

N : Naphazolin
A : Antazolin
T : Tolazolin
O : Oxymetazolin
X : Xylometazolin

IV. Dünnschichtchromatographische Detektion der Imidazolinbasen durch CT- und Radikalbildung

Die verschiedenen Färbungen, die sich bei den Umsetzungen von Imidazolinbasen mit den unterschiedlichen Acceptoren (σ, π-Typ) ergeben, können auch zur dc Detektion und Unterscheidung eingesetzt werden (Abb. 43, Tab.13). Nach der dc Entwicklung werden die Flecke der Imidazolinbasen mit den Acceptorlösungen besprüht. Iodlösung färbt alle Flecke gelb (EDA-Komplex). Beim TCNQ erhält man intensive Grünfärbungen,die auf ein TCNQ-Radikalanion zurückzuführen sind. Antazolin, Oxymetazolin und Xylometazolin geben mit DDQ gelborange Umsetzungsprodukte, die CT-Komplexenentsprechen, während Tolazolin und Naphazolin nicht reagieren. Tolazolin bzw. Naphazolin bilden mit p-Chloranil rote CT-Komplexe aus. Im Unterschied dazu erkennt man beim Besprühen der Antazolin-, Oxymetazolin- und Xylometazolin-Flecke das gelbe Radikalanion des p-Chloranils. Bei der Verwendung von TeNF bzw. TNF als Detektionsmittel erhält man eine violette Färbung der Flecke von Antazolin, Naphazolin und Tolazolin (TeNF- bzw. TNF-Radikalanion), bei Oxymetazolin und Xylometazolin sind die gelborangen Flecke auf EDA-Komplexbildung zurückzuführen. Farbveränderungen nach einigen Stunden oder beim Erhitzen lassen sich durch weitere Oxidations- oder Dimerisierungs-Reaktionen der CT-Komplexe bzw. der Radikale erklären.

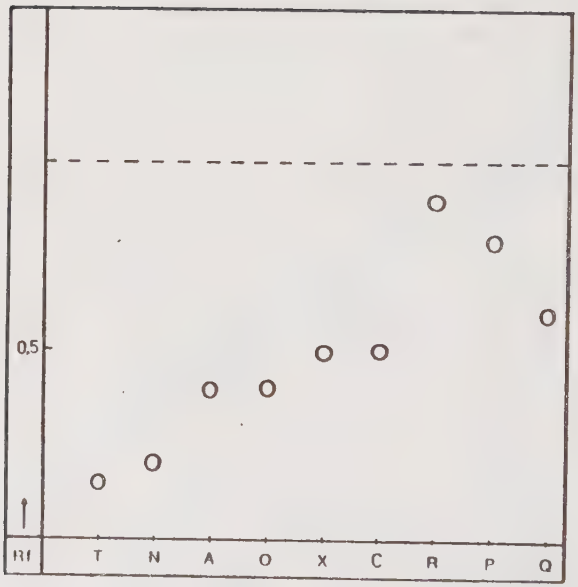


Abb.43: DC der Imidazolinbasen und einigen anderen Arzneistoffen (zum Vergleich)

T : Tolazolin
N : Naphazolin
A : Antazolin
O : Oxymetazolin
X : Xylometazolin
C : Codein
R : Reserpin
P : Procain
Q : Chinin

Adsorbens:
Kieselgel F_{254} Merck
Fließmittel:
Aceton-Toluol-Methanol-
Ammoniaklösung
(45:40:10:5)
Detektion: $UV_{254/366}$

Tab.13: Farben der DC-Flecke von Imidazolinbasen und anderen Arzneistoffen nach Besprühen mit verschiedenen Acceptorlösungen

Elektronendonator / Elektronenacceptor	T	N	A	O	X	C	R	P	Q
Iod	g	g	g	g	g	g	g	g	g
TCNQ	gn	gn	gn	gn	gn	gn	gn	r	g
DDQ	gr	gr	g	g	or	v	gn	gr	v
p-Chloranil	r	r	g	g	g	-	gn	v	-
p-Fluoranil	br	br	br	v	v	v	g	v	br
o-Chloranil	gn	gn	gn	gn	gn	gn	g	v	(gn)
TeNF	v	v	v	g	g	or	or	br	v
DTF	v	v	v	v	v	v	(v)	v	v
Trinitrofluorenon (TNF)	v	v	v	or	or	g	gr	or	g

g: gelb gn: grün v: violett br: braun r: rot
gr:grau or: orange

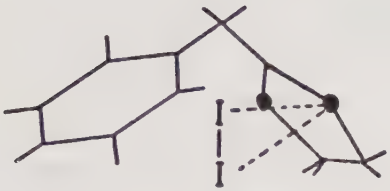
unterstrichen ≙ intensiv, in Klammern ≙ schwach

T : Tolazolin
N : Naphazolin
A : Antazolin
O : Oxymetazolin
X : Xylometazolin
C : Codein
R : Reserpin
P : Procain
Q : Chinin

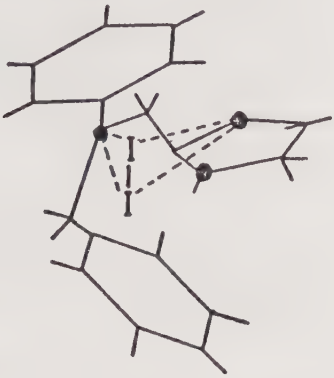
V. Zusammenfassung

Von den pharmazeutisch gebräuchlichen Imidazolinderivaten wurden Antazolin, Naphazolin, Oxymetazolin, Tolazolin und Xylometazolin mit verschiedenen Acceptoren wie Iod, Tetracyanochinodimethan (TCNQ), Dichlordicyanobenzochinon (DDQ), p-Chloranil und Nitrofluorenone (Tetranitrofluorenon -TeNF- und Dicyanomethylentrinitrofluorenon -DTF-) umgesetzt. Die Strukturen der resultierenden farbigen Verbindungen wurden aufgeklärt und ihre Verwendung für analytische Problemstellungen untersucht. Bei der Umsetzung mit Iod erhält man in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe. Hierfür sind in den Elektronenspektren zwei intensive Maxima zwischen 250 nm und 400 nm charakteristisch. In den fernen Infrarotspektren treten zwei neue Banden bei 138 cm^{-1} (intermolekulare I-N-Valenzschwingung) und 188 cm^{-1} (I-I-Valenzschwingung) auf. Nach der Bestimmung der Komplexbildungskonstanten über die Benesi-Hildebrand-Gleichung entstehen aus Oxymetazolin und Antazolin mit Iod starke CT-Komplexe, während die Naphazolin-, Tolazolin- und Xylometazolin-Iod-Komplexe als mittelstark zu bezeichnen sind. Job-Messungen weisen bei den EDA-Komplexen aus Antazolin, Naphazolin, Tolazolin und Xylometazolin auf eine 1:1-Zusammensetzung hin, während im Oxymetazolin-Iod ein 1:2-Verhältnis vorliegt. In den ^{1}H-NMR-Spektren werden die Protonen des Donators im Komplex deutlich zu tieferem Feld verschoben, während in den ^{13}C-NMR-Spektren die Kohlenstoffe strukturcharakteristisches diamagnetisches und paramagnetisches Verhalten zeigen. Danach verläuft der Charge-Transfer bei allen Imidazolinbasen über den basischen Stickstoff des Imidazolinringes zum Iod. Weitere CT-Zentren liegen in den Iod-Komplexen von Oxymetazolin (Hydroxylgruppe an C-3') und Antazolin (Stickstoff der Benzylanilinstruktur).

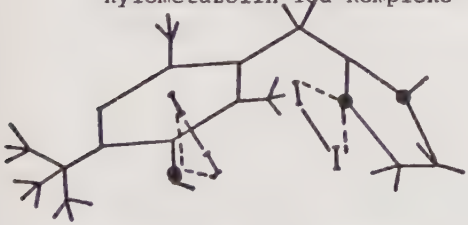
Diese sind an der Komplexbildung mit Iod beteiligt.



Tolazolin-,Naphazolin- und
Xylometazolin-Iod-Komplexe

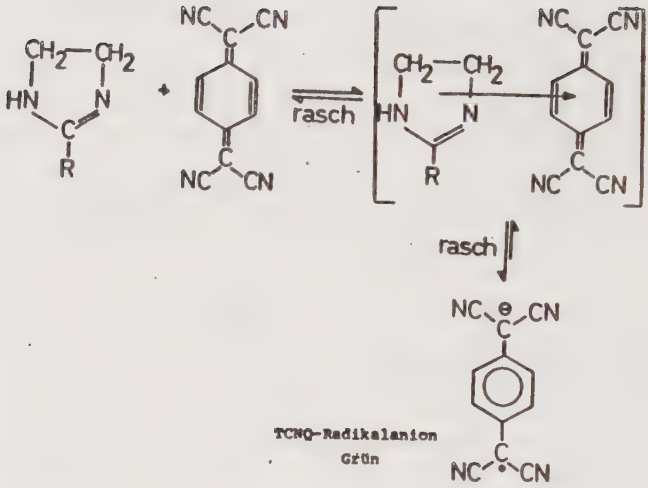


Antazolin-Iod-Komplex

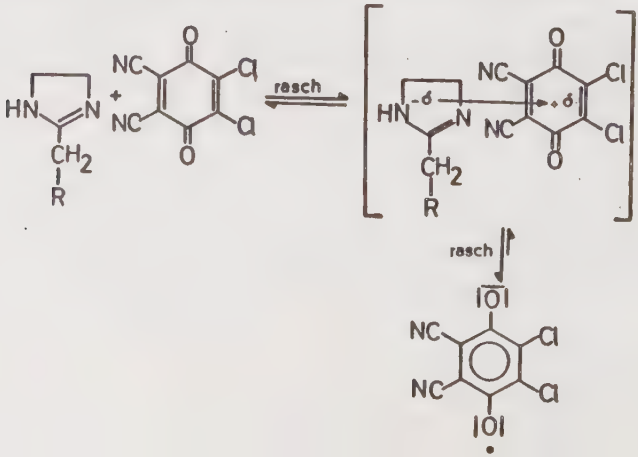


Oxymetazolin-Iod-Komplex

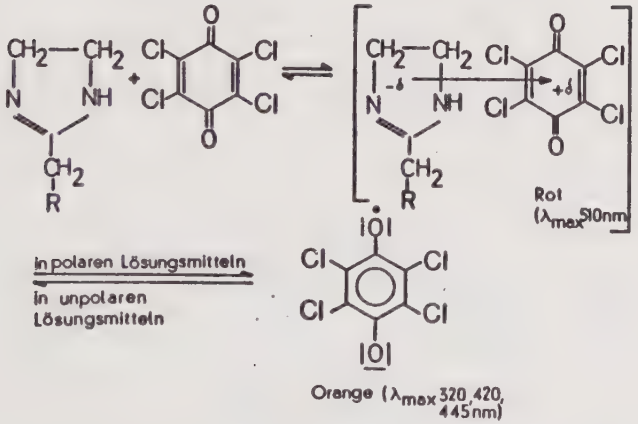
Bei der Umsetzung der Imidazolinderivate mit π -Acceptoren werden erwartungsgemäß in unpolaren Lösungsmitteln vornehmlich Charge-Transfer-Komplexe gebildet, in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril ist eine Radikalionenbildung begünstigt. Das Reaktionsgleichgewicht $[\text{EDA} \rightleftharpoons \text{Radikale}]$ hängt nicht nur von der Polarität des Lösungsmittels, sondern auch von der Acceptorstärke ab. So entsteht mit 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan (TCNQ) in Acetonitril das blaugrün gefärbte TCNQ-Radikalanion.



Die Aufspaltung im ESR-Spektrum kommt durch die Wechselwirkung des freien Elektrons mit den vier äquivalenten ^{14}N-Kernen (I= 1) und mit den vier äquivalenten Wasserstoffen (I= 1/2) des Radikalanions zustande.
Mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (DDQ) erhält man in Chloroform eine gelbbraune Lösung mit zwei unsymmetrischen Maxima bei 295 nm und 395 nm. In polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril treten rote Lösungen auf, deren Maxima auf Absorption des DDQ-Radikalanions zurückzuführen sind.

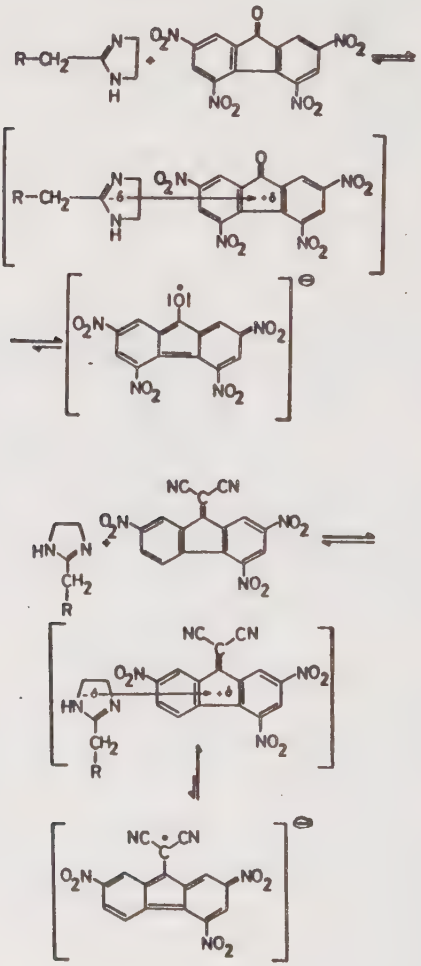


Die Aufspaltung des DDQ-Radikalanions im ESR-Spektrum ist auf die Wechselwirkung des ungepaarten Elektrons mit zwei äquivalenten ^{14}N-Kernen zurückzuführen. Die Feinaufspaltung ist geringer und die Linienbreite größer als im TCNQ-Radikalanion. Beim DDQ-Radikal erfolgt eine Kopplung zwischen freiem Elektron und den Stickstoff- bzw. den Chlorkernen. Letzteres führte zu einer Linienverbreiterung im Spektrum. Bei der Umsetzung von Tolazolin und Naphazolin mit p-Chloranil in Chloroform und Acetonitril entstehen hauptsächlich rotgefärbte EDA-Komplexe. Im Unterschied dazu bilden Antazolin, Oxymetazolin und Xylometazolin ein orangegefärbtes p-Chloranil-Radikalanion.



Nach den Job-Messungen und der Elementaranalyse bestehen die CT-Komplexe aus 2 Mol Tolazolin oder Naphazolin mit 1 Mol p-Chloranil.

Die Umsetzung mit Tetranitrofluorenon (TeNF) bzw. Dicyanomethylentrinitrofluorenon (DTF) verläuft analog den Umsetzungen mit TCNQ, DDQ und p-Chloranil. In Acetonitril treten neben den CT-Komplexen (λ_{max} 395 nm) Radikalanionen (λ_{max} 535 nm bzw. 510 und 550 nm) auf.



Aus dem simulierten Spektrum des TeNF-Radikals geht hervor, daß das Radikalelektron mit vier äquivalenten ^{14}N-Kernen aber nur mit zwei äquivalenten Wasserstoffen koppelt.

Die unterschiedlichen Komplex- und Radikalbildungen der Imidazolinbasen mit Iod, TCNQ, DDQ , TeNF und DTF werden zur quantitativen Bestimmung herangezogen und damit folgende Konzentrationsbereiche (mg Base/100 ml) erfaßt:

0,5 - 1,5	mit Iod	in $CHCl_3$	bei 290 bzw. 365 nm
1,0 - 3,0	mit p-Chloranil	in $CHCl_3$	bei 510 nm (nur Tolazolin, Naphazolin)
1,0 - 4,0		in CH_3CN	bei 445 nm (nur Oxymetazolin)
0,4 - 1,4	mit TCNQ	in CH_3CN	bei 745 nm
1,0 - 5,0	mit DDQ	in CH_3CN	bei 585 nm
1,0 - 4,0	mit TeNF	in CH_3CN	bei 535 nm (nur Tolazolin, Naphazolin)
1,0 - 3,0	mit DTF	in CH_3CN	bei 395 nm

Am empfindlichsten ist die Umsetzung mit Iod in Chloroform (EDA-Komplex) sowie mit TCNQ in Acetonitril (Radikalanion). Diese Bestimmungsmethoden werden auf die Qualitätskontrolle von Priscol^R Tabletten und Otriven^R Tropfen ausgedehnt und befriedigende Ergebnisse erhalten.

Die verschiedenen Färbungen, die sich durch die unterschiedlichen Acceptoren ergeben, werden zur dünnschichtchromatographischen Detektion und Unterscheidung der Imidazolinbasen eingesetzt.

VI. Experimenteller Teil

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mettler FP1 Gerät bestimmt.

Elektronenspektren

Die Messungen wurden mit einem Beckman-Spektralphotometer DB-GT und dem Modell 24 in Quartzküvetten (Schichtdicke 1 cm) durchgeführt.

Infrarotspektren

Die Aufnahmen erfolgten mit einem Beckman-IR-Spektrometer Acculab 2 und dem Bruker Spektrophotometer 1 FS 114 C . IR-Spektren erfolgten in KBr-Preßlingen, während FIR-Spektren in Polyäthylen-Preßlingen gemessen wurden .

Ramenspektren

Die Messungen wurden mit einem Laser Ramen Spektrophotometer, Coderg-Argon Laser von Spektra-Physiks durchgeführt .

Kernresonanz-Spektroskopie

^{1}H-NMR-Spektren : 80 MHz

Die Aufnahme der ^{1}H-Kernresonanzspektren erfolgte in einem Bruker WP-80-Gerät. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan (TMS) . Als Lösungsmittel wurde , wenn nichts anderes angegeben, $CDCl_3$ verwandet .

^{13}C-NMR-Spektren : 20.115 MHz

Die Messungen wurden mit einem Bruker WP-80-Gerät durchgeführt. Die Steuerung einschließlich Spektrenakkumulation und Fourier - Transformation erfolgte mit der Computer-einheit Bruker BNC 28.

ESR-Spektren

Die ESR-Spektren wurden mit einem Varian-Gerät Typ E12. durchgeführt . Die Spektrensimulation erfolgte nach dem Varian-Daten-System S-122.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz , Kronach/Ofr. , durchgeführt .

Dünnschichtchromatographie

Die DC-Analyse wurden mit DC-Fertigplatten der Firma Merck, Darmstadt , ausgeführt . Plattenbeschichtung , Fließmittel und Detektion sind bei der jeweiligen schematischen Abbildung des Dünnschichtchromatogramms angegeben .

Zu II Umsetzung der Imidazolinbasen mit Iod als σ-Acceptor

Zu II2 Umsetzung von Imidazolinbasen mit Iod

Zu einer 0.08 mol Imidazolinbase in Chloroform wurde eine 0.05 mol frisch Iodlösung in Chloroform schrittweise bei Raumtemperatur gegeben bis die Lösung gelbbraun wurde. Die Umsetzungsdauer betrug bei Rühren 30 Minuten. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen und der gelbgefärbte ölige Ruckstand über $CaCl_2$ getrocknet .

z.B

Tolazolinbase-Iod-Komplex $C_{10}H_{12}N_2I_2$ (414.2)

Ber. : C 28.99 H 2.90 N 6.76 I 61.35

Gef. : C 28.90 H 2.80 N 6.70 I 61.20

Antazolin-Iod-Komplex $C_{17}H_{19}N_3I_2$ (519.4)

Ber.: C 39.28 H 3.66 N 8.09 I 48.90

Gef.: C 39.15 H 3.59 N 8.10 I 48.75

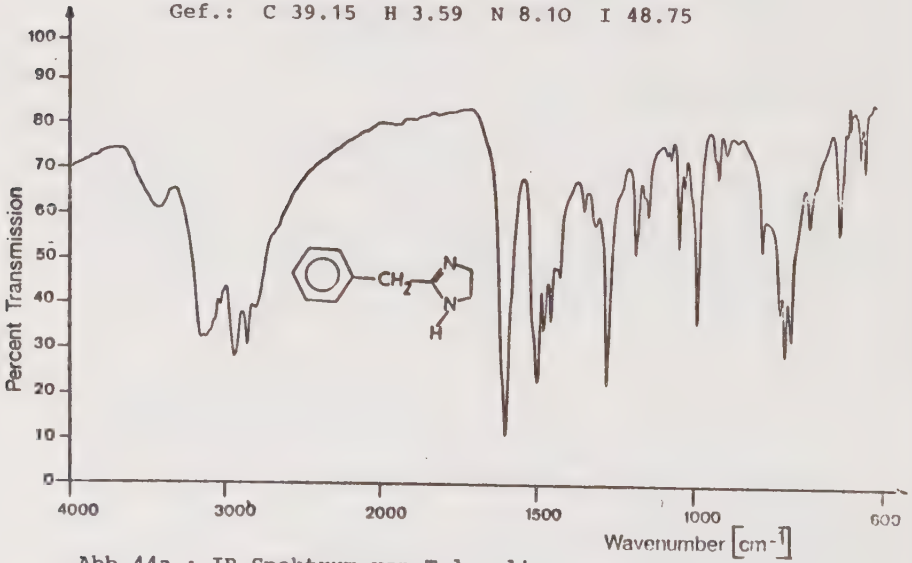


Abb.44a : IR-Spektrum von Tolazolin

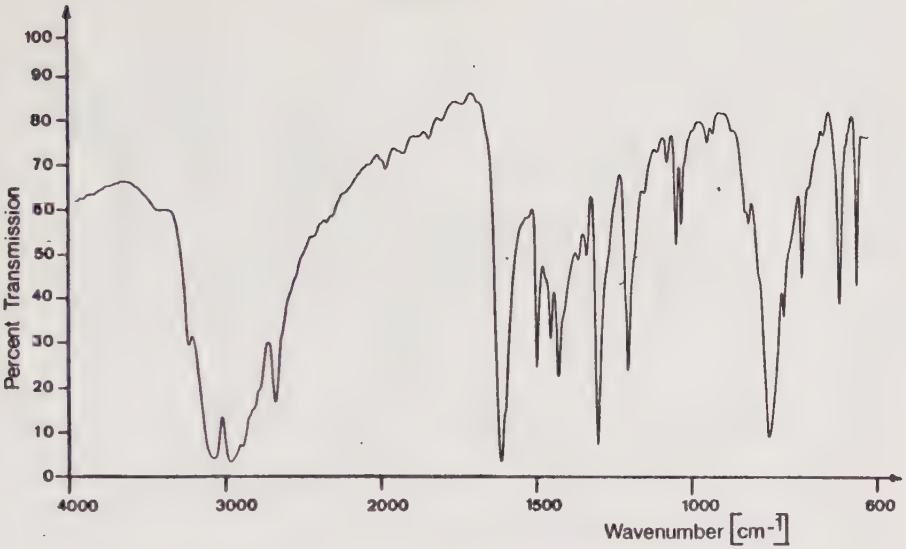


Abb. 44 b : IR-Spektrum von Tolazolinbase-Iod-Komplex

IR-Banden:

3060 cm^{-1}	NH-Valenzschwingung
2960 cm^{-1}	CH-Valenzschwingung
1630 cm^{-1} 1500 cm^{-1}	C=C-Valenzschwingung
1300 cm^{-1}	C-N-Valenzschwingung
750 cm^{-1}	5-benachbarte H

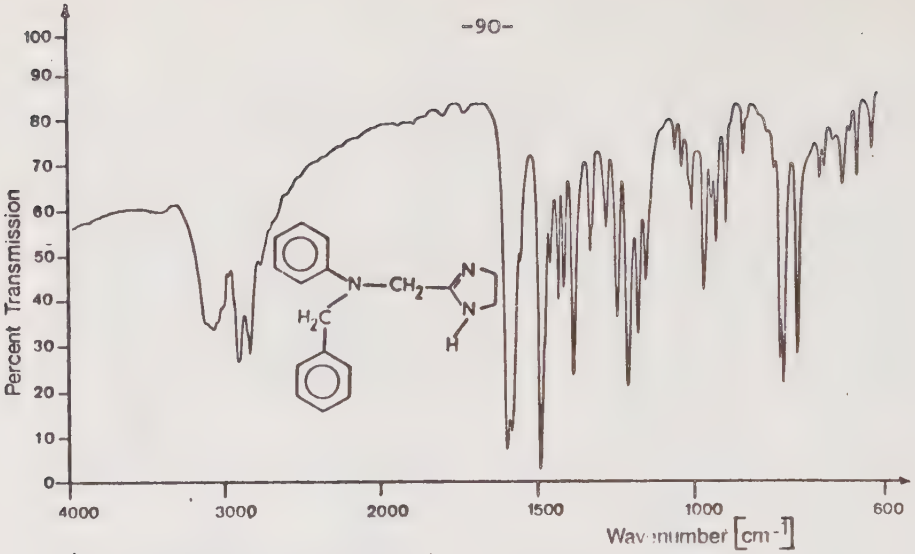


Abb.45 a: IR-Spektrum von Antazolin

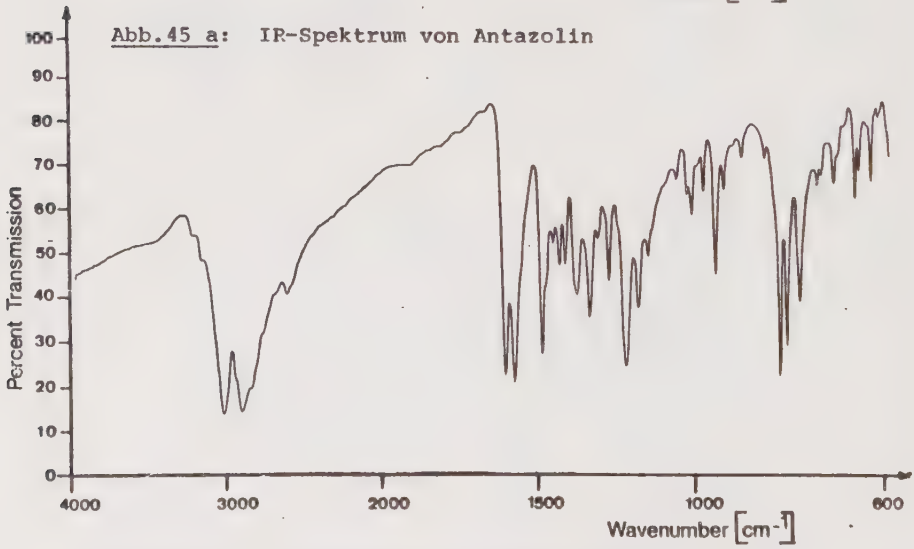


Abb.45 b : IR-Spektrum von Antazolinbase-Iod-Komplex

IR-Banden :

3050 cm^{-1}	NH-Valenzschwingung
2940 cm^{-1}	CH-Valenzschwingung
1650 cm^{-1} 1600 cm^{-1} 1520 cm^{-1}	C=C-Valenzschwingung
1240 cm^{-1}	C-N-Valenzschwingung
750-680 cm^{-1}	5-benachbarte H

Zu II 4.1

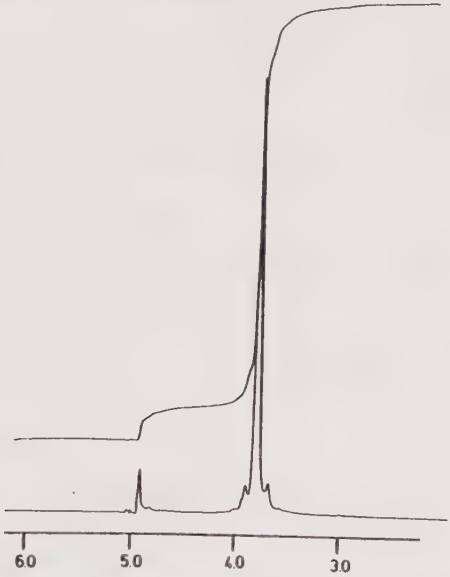
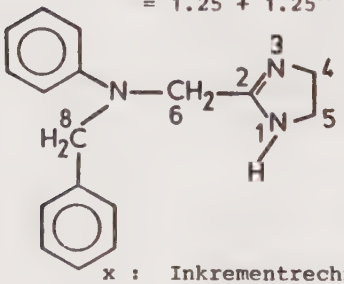


Abb. 46 : ^{1}H-NMR-Spektrum des Tolazolins nach Ausschütteln mit D_2O

Auswertung der chemischen Verschiebungen der Methylenprotonen an C-6 und C-8 im Antazolin über die Inkrementrechnung

$6\text{-}H_2$ $\delta = 1.25 + I_1$(Imidazolinring) $+ I_2$ (N-phenylgruppe)

$= 1.25 + 1.25^{x} + 2.05^{xx} = 4.55$ ppm



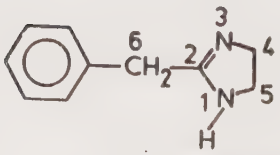
x : Inkrementrechnung über Tolazolin

$\delta = 1.25 + I_1$(Imidazolinring) $+ I_2$(Phenylring)

$3.8 = 1.25 + z + 1.3$

gemessen

$z = 1.25$ ppm



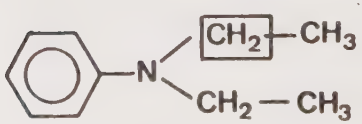
xx : Inkrementrechnung über Diethylaminobenzol

$\delta = 1.25 + I_1$ (N-phenylgruppe) $+ I_2$ (Methylgruppe)

$3.3 = 1.25 + y + 0.0$

gemessen

$y = 2.05$ ppm



Diethylaminobenzol

$^{8\text{-}H_2}$ δ = 1.25 + I (Phenylring) + I (N-phenylgruppe)
= 1.25 + 1.3 + 2.05
= 4.6 ppm

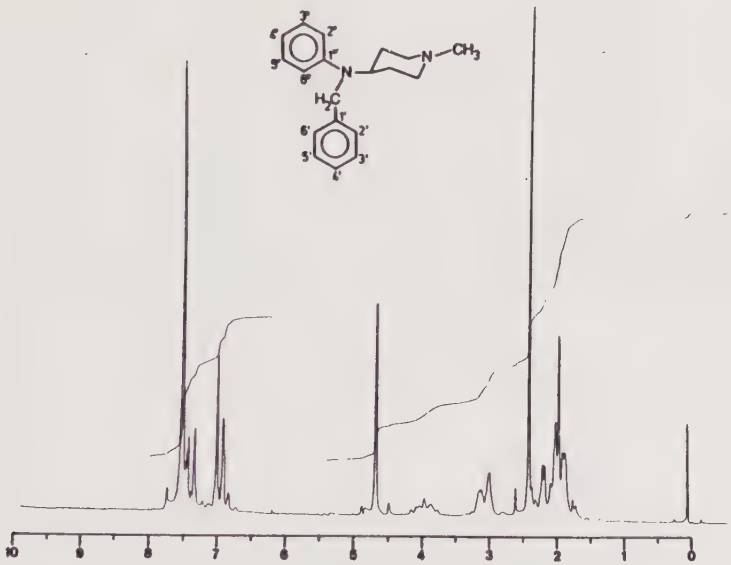


Abb. 47 : ^{1}H-NMR-Spektrum des Bamipins

(Lösungsmittel : $CDCl_3$)

Zu II 4.2

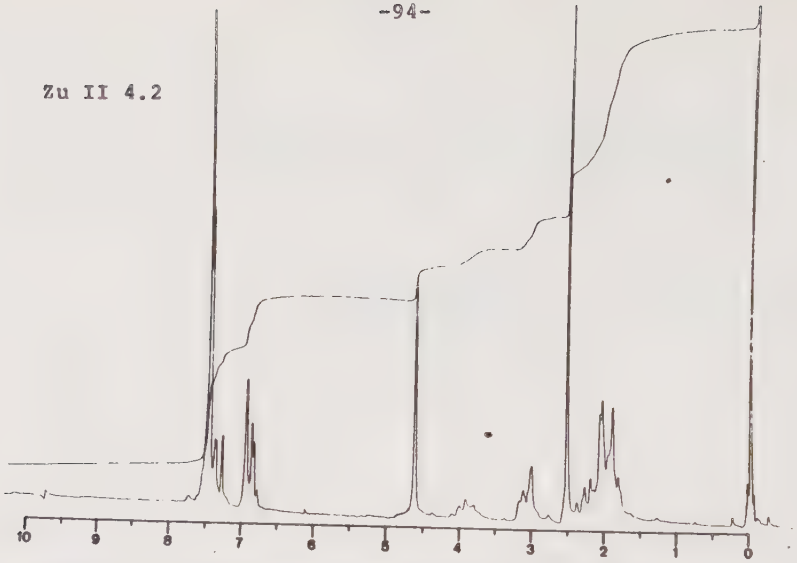


Abb.48 : ^{1}H-NMR-Spektrum des Bamipin-Iod-Komplexes

(Lösungsmittel : $CDCl_3$)

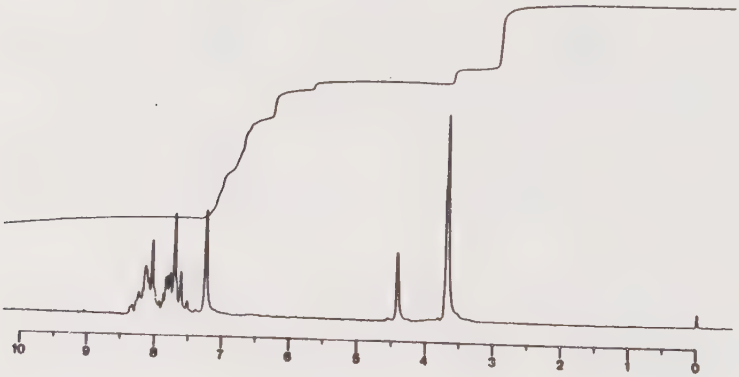


Abb.49 : ^{1}H-NMR-Spektrum des Naphazolin-Iod-Komplexes

(Lösungsmittel : $CDCl_3$)

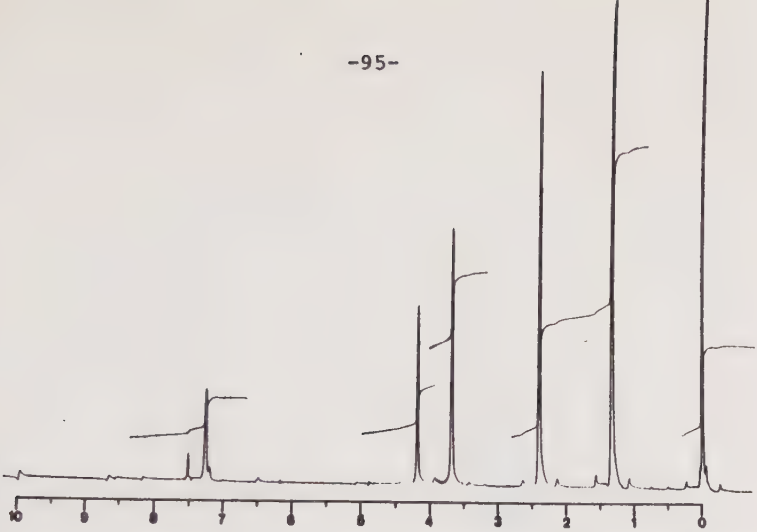


Abb. 50 : ^{1}H-NMR-Spektrum des Xylometazolin-Iod-Komplexes (Lösungsmittel : $CDCl_3$).

Zu II 5.1

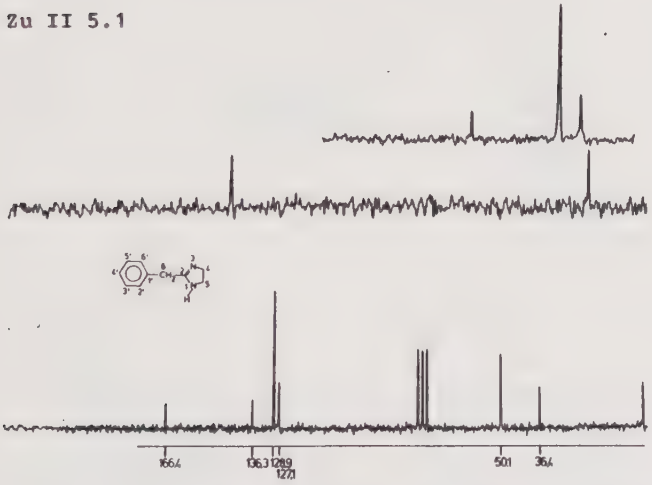


Abb.51 a : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Tolazolins in $CDCl_3$

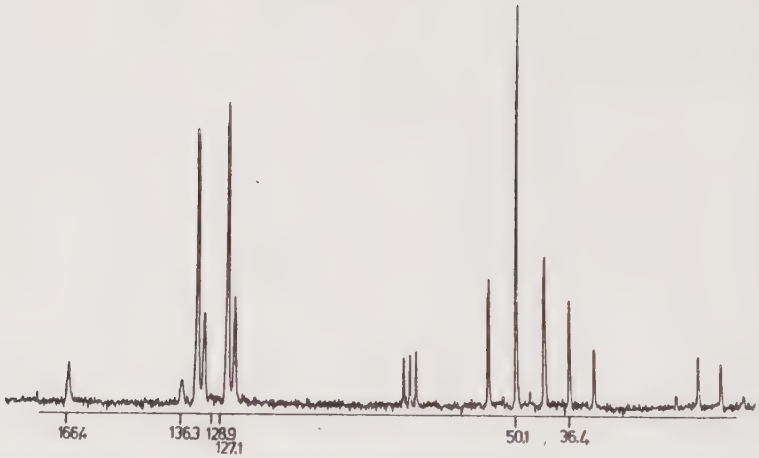


Abb.51 b : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Tolazolins in $CDCl_3$

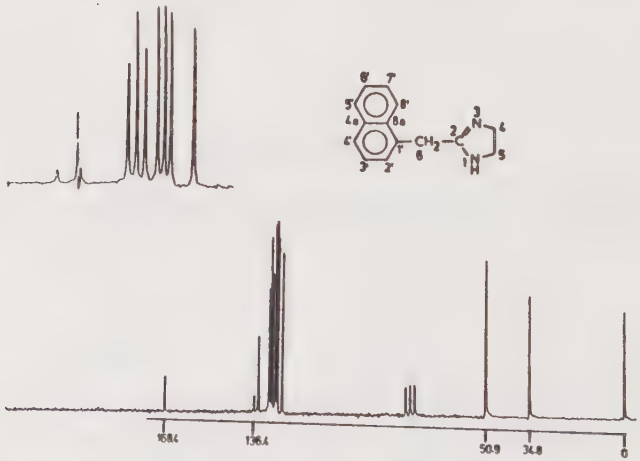


Abb. 52 a : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Naphazolins in $CDCl_3$

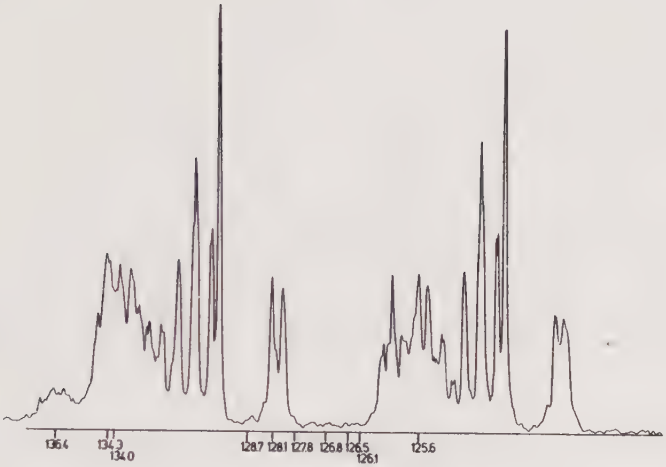
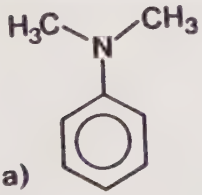


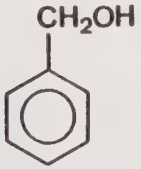
Abb.52b : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Naphazolins (aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

Inkrementrechnung zu Dimethylanilin (a) und Benzylalkohol (b) :



a)

Z11:+22.5/Zo:-15.7/
Zm:+0.9/Zp:-11.6
C-1$^+$: 128.5+22.5 =151.0
C-2$^+$/6$^+$: 128.5-15.7 =112.8
C-3$^+$/5$^+$: 128.5+0.9 =129.4
C-4$^+$: 128.5-11.6 = 116.9



b)

Z11:+13.0/Zo:-1.4/
Zm:0.0/Zp:-1.2
C-1`: 128.5+13.0 =141.5
C-2/6`: 128.5-1.4 =127.1
C-3/5`: 128.5+0.0 =128.5
C-4`: 128.5-1.2 = 127.3

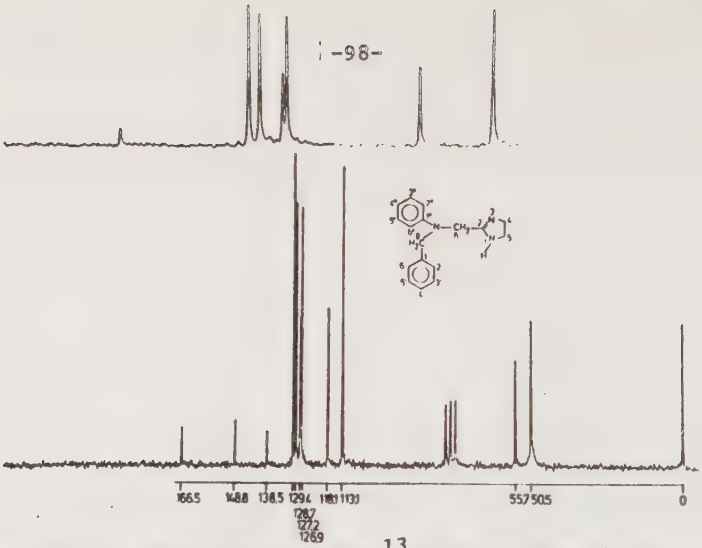


Abb.53: breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Antazolins in $CDCl_3$

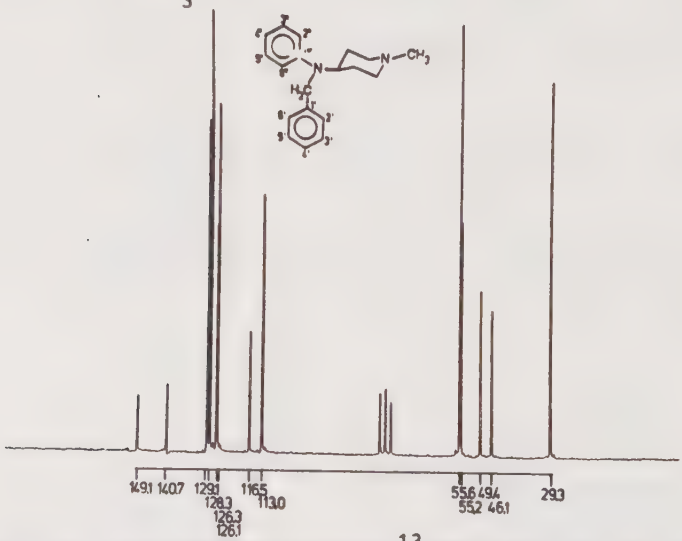


Abb.54a : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Bamipins in $CDCl_3$

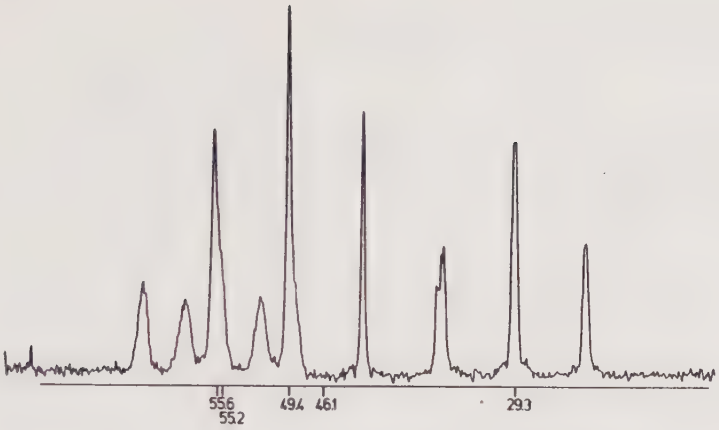


Abb.54b : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Bamipins (nicht aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

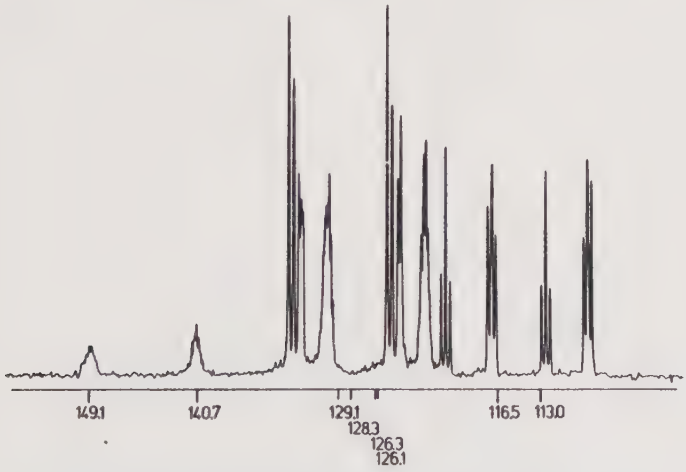
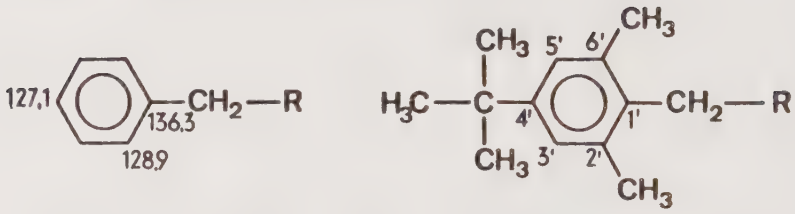


Abb.54c : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Bamipins (aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

Inkrementrechnung zu Tolazolin :



C-1`= 136.3 + Zo-CH_3 + Zo-CH_3 + Zp-$C(CH_3)_3$

136.3 + 0.6 + 0.6 - 3.1 = 134.4

C-2/6`= 128.9 + Z1-CH_3+ Zm- $C(CH_3)_3$

128.9 + 9.3 - 0.4 = 137.8

C-3/5`= 128.9 +Zo-CH_3+ Zp-CH_3 + Zo-$C(CH_3)_3$

128.9 + 0.6 - 3.1 - 3.4 = 123.0

C-4` = 127.1 + Z1-$C(CH_3)_3$

127.1 + 22.1 = 149.2

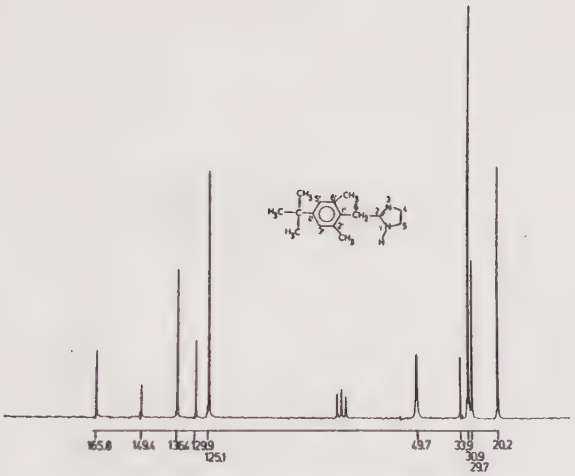


Abb.55a : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Xylometazolins in $CDCl_3$

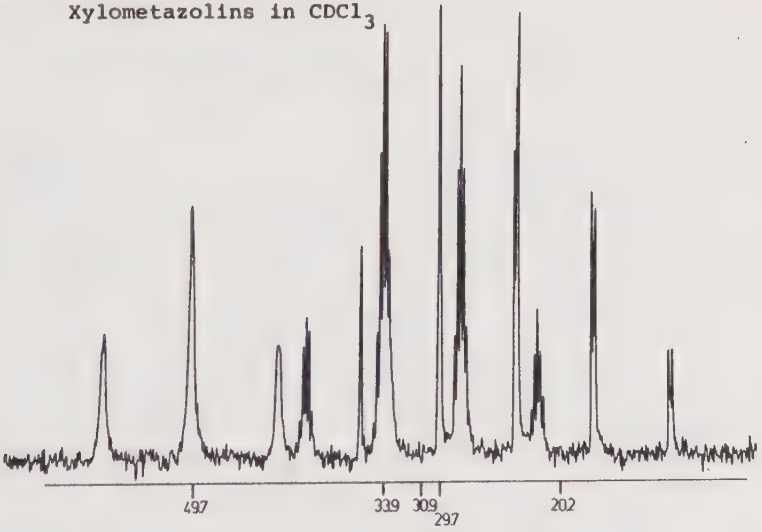


Abb.55b : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Xylometazolins (nicht aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

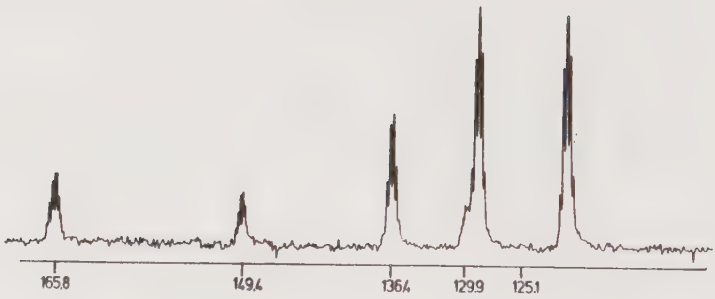
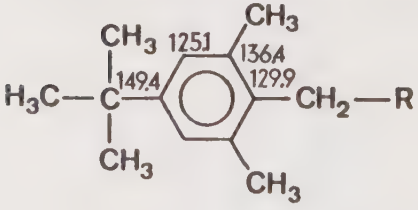
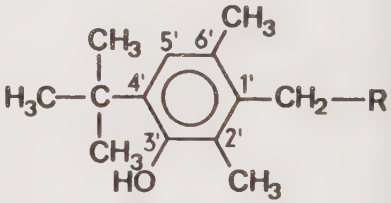


Abb.55c : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Xylometazolins (aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

Inkrementrechnung zu Xylometazolin :





OH- : Z11:+26.9/ Zo: -12.7/ Zm:+1.4/ Zp:-7.3

C-1`= 129.9		+1.4		= 131.3
C-2`= 136.4	-12.7			= 123.7
C-3`= 125.1	+ 26.9			= 152.0
C-4`= 149.4	-12.7			= 136.7
C-5`= 125.1		+1.4		= 126.5
C-6`= 136.4			-7.3	= 129.1

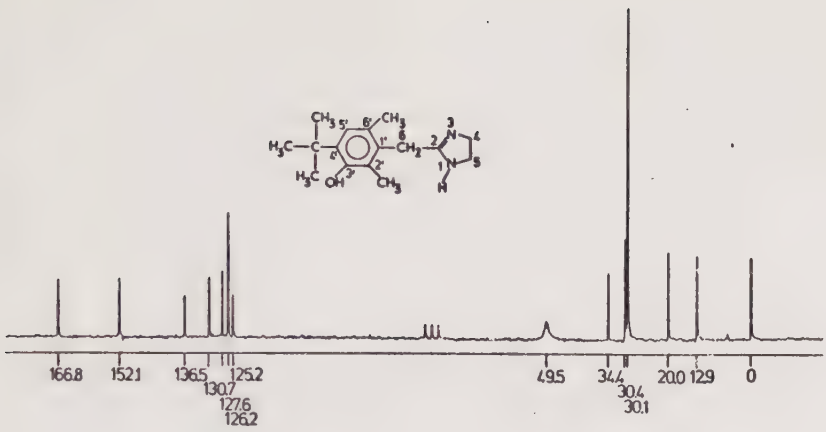


Abb.56a : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Oxymetazolins in $CDCl_3$

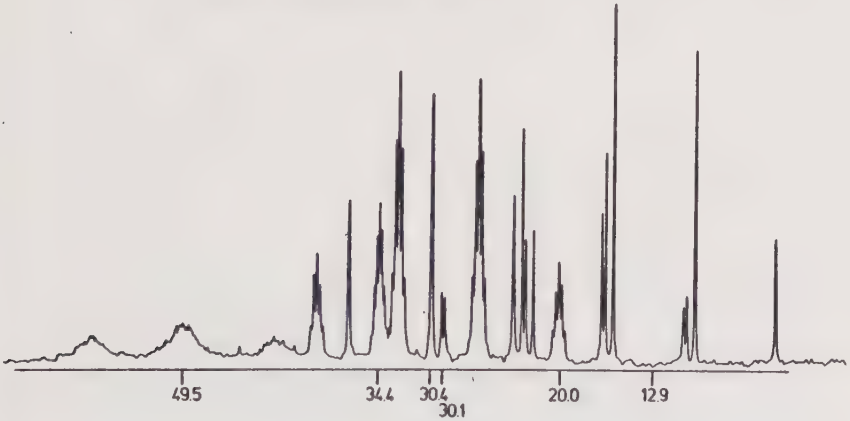


Abb.56b : gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Oxymetazolins (nicht aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

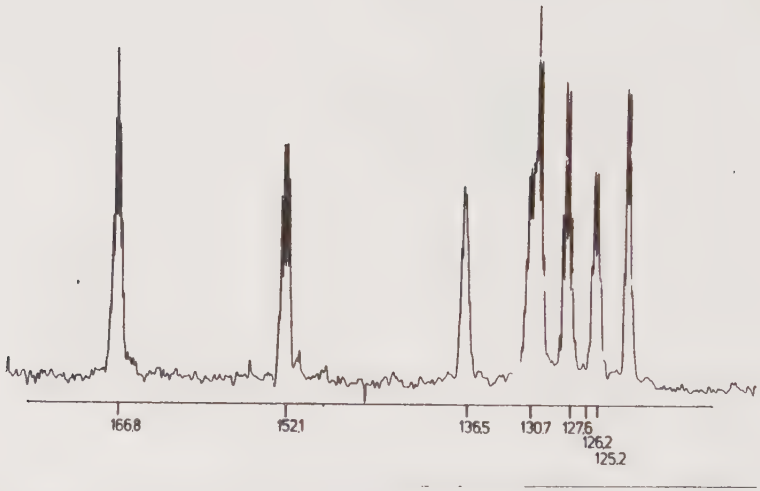


Abb.56c: gated decoupling ^{13}C-NMR-Spektrum des Oxymetazolins (aromatischer Bereich) in $CDCl_3$

Zu II 5.2

^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen von Imidazolinbase-Iod-Komplexen.

10,0 - 40,0 mg Imidazolinbase wurden in 1,0 ml deuteriertem Chloroform gelöst. Iod (0,05 mol/l), in $CDCl_3$, wurde schrittweise dazugegeben bis die Lösung gelbbraun wurde. Man verdünnte mit $CDCl_3$ auf 2,0 ml (0,02 - 0,08 mol/l). Die Probe wurde ^{1}H-NMR- bzw. ^{13}C-NMR-spektroskopisch vermessen. Die Messung wurde dreimal wiederholt bis eine konstante chemische Verschiebung der Protonen bzw. der C-Atome im Komplex vorhanden war. Als innerer Standard wurde TMS verwendet.

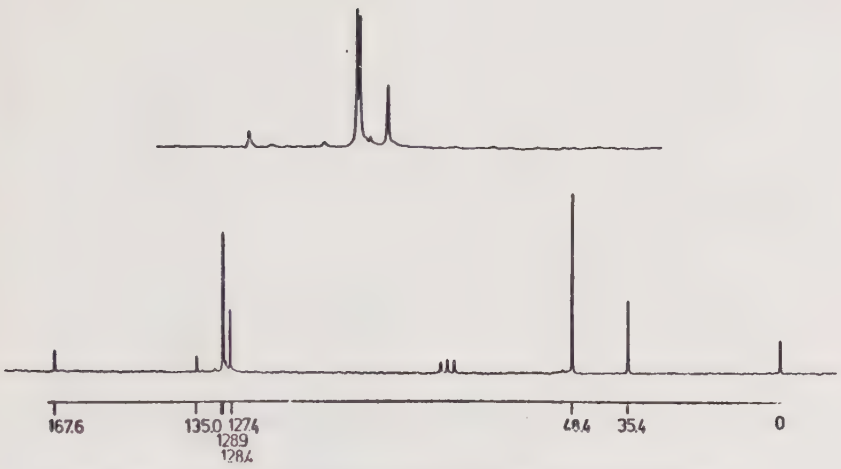


Abb.57 : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Tolazolinbase-Iod-Komplexes

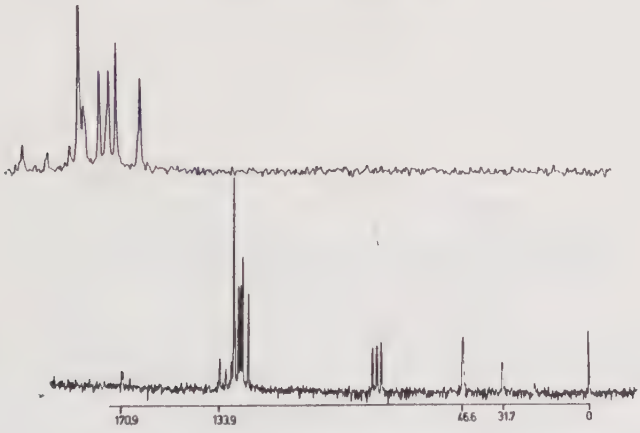


Abb.58 : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Naphazolinbase-Iod-Komplexes

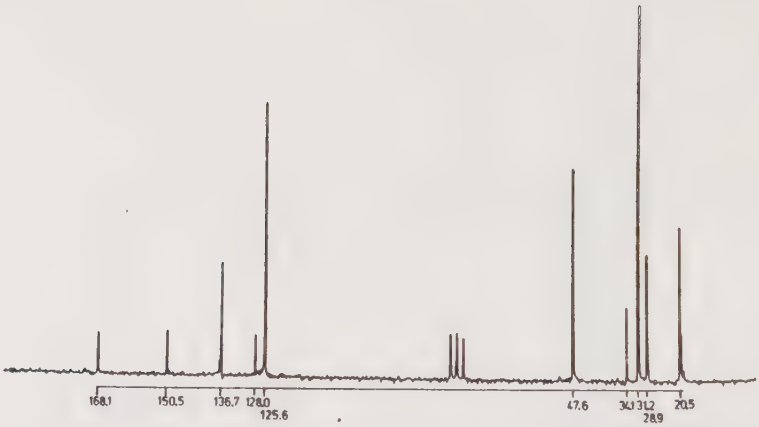


Abb.59 : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Xylometazolinbase-Iod-Komplexes

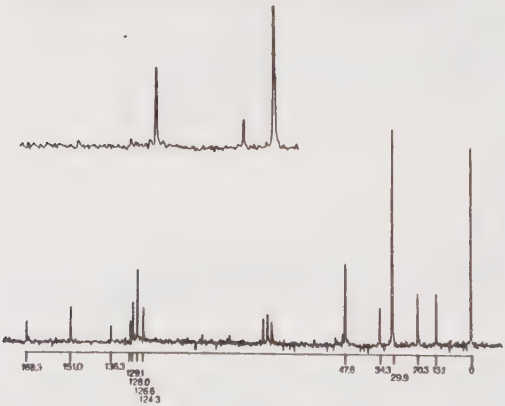


Abb.60 : breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Oxymetazolinbase-Iod-Komplexes

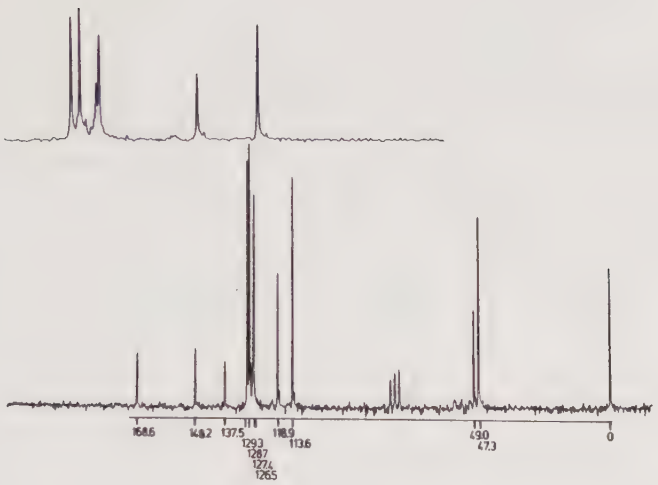


Abb.61: Breitbandentkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum des Antazolinbase-Iod-Komplexes

Zu II 6

Bestimmung der stöchiometrischen Zusammensetzung von Imidazolinbase-Komplexen mit Iod (Job-Messung)

Äquimolare Lösungen sowohl von Imidazolinbase als auch vom Iod wurden in Chloroform vorbereitet (ca. 10^{-4} mol/l). Diese wurden in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen miteinander umgesetzt, so daß das Endvolumen jeweils dasselbe ist (1+9, 2+8,..... 8+2, 9+1). Die Extinktionen wurden beim Absorptionsmaxium des CT-Komplexes ($\lambda_{365\ nm}$) abgelesen und gegen das molare Verhältnis $[D]/[D]+[A]$ aufgetragen.

Zu II 7 Berechnung der Assoziierungskonstanten K_C^{CT} der Imidazolinbasen mit Iod

Je 5.00 ml verschieden konzentrierter Chloroformlösungen der Imidazolinbasen (1.5, 2.0, 2.5 und 3.0 x 10^{-4}mol/l) wurden mit 5.00 ml 10^{-4}mol/l Iodlösung bei Raumtemperatur versetzt und deren Extinktionen bei λmax 365nm gegen Chloroform gemessen. K_C^{CT} wurde direkt über die Benesi-Hildebrand-Gleichung berechnet.

$$\frac{[A]_o}{E_{365}} = \frac{1}{\varepsilon_\lambda^{CT}} + \frac{1}{[D]} \frac{1}{K_C^{CT} \cdot \varepsilon_\lambda^{CT}}$$

$$y = a + x \cdot b$$

z.B Tolazolin-Iod-Komplex

$[D]$ mol/l	$[A]_o$ mol/l	E_{365}^{CT}	$\frac{1}{[D]}$	$\frac{[A]_o}{E_{365}}$
1,5 x 10^{-4}	1 x 10^{-4}	0.08	0,66 x 10^4	12,5 x 10^{-4}
3,0 x 10^{-4}		0.14	0.33 x 10^4	7,1 x 10^{-4}
4,5 x 10^{-4}		0.18	0.22 x 10^4	5,5 x 10^{-4}
6,0 x 10^{-4}		0.21	0,17 x 10^4	4,76 x 10^{-4}

n=4

$$\Sigma \frac{1}{[D]} = 1{,}38 \times 10^4 \qquad \Sigma \frac{[A]_o}{E} = 29.86 \times 10^{-4}$$

$$\left(\Sigma \frac{1}{[D]}\right)^2 = 1{,}90 \times 10^8 \qquad \Sigma \frac{[A]_o}{E} \frac{1}{[D]} = 12.6$$

$$\Sigma \frac{1^2}{[D]} = 0.62 \times 10^8$$

$$\frac{\Sigma \frac{[A]_o}{E}}{n} = 7{,}465 \times 10^{-4}$$

$$\frac{\Sigma \frac{1}{[D]}}{n} = 0{,}345 \times 10^4$$

$$b = \frac{(\Sigma n)(\Sigma \frac{[A]_o}{E} \cdot \frac{1}{[D]}) - (\Sigma \frac{1}{[D]})(\Sigma \frac{[A]_o}{E})}{(\Sigma n)(\Sigma \frac{1}{[D]})^2 - (\Sigma \frac{1}{[D]})^2}$$

$$b = \frac{(4)(12.6) - (1{,}38 \times 10^4)(29{,}86 \times 10^{-4})}{(4)(0{,}62 \times 10^8) - 1{,}9 \times 10^8}$$

$$b = \underline{15.84 \times 10^{-8}}$$

$$a = \frac{\Sigma \frac{[A]_o}{E}}{n} - b \frac{\Sigma \frac{1}{[D]}}{n}$$

$$a = 7.465 \times 10^{-4} - (15.84 \times 10^{-8})(0.345 \times 10^4)$$

$$a = \underline{1.99 \times 10^{-4}}$$

$$b = \frac{1}{K_C^{CT} \varepsilon_\lambda^{CT}}$$

$$15.84 \times 10^{-8} = 1.99 \times 10^{-4} \frac{1}{K_C^{CT}}$$

$$\underline{K_C^{CT} = 1255 \text{ l/mol}}$$

Zu IIg, III(1(e), 2(e), 3(e) und 4(f))

Ermittlung der Eichkurven durch EDA-Komplexbildung bzw. Radikalanionenbildung des Acceptors

Ermittelt man die Eichkurven von Imidazolinbasen durch Umsetzung mit verschiedenen Acceptoren (σ, π-Typ), so werden 50,0 mg Imidazolinbase genau gewogen und in 50,0 ml Chloroform oder Acetonitril gelöst. Die Imidazolinbasen wurden aus ihren Salzen durch Ausschütteln mit unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform, nach Alkalisieren gewonnen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgezogen, die angefallenen Basen konnten durch Umkristallisieren rein erhalten werden, wie DC, IR und Schmelzpunkt

zeigten. Aufgrund der Lichtempfindlichkeit müssen die Substanzen dunkel aufbewahrt werden.
Die Lösung wird zu 0,1 mg/ml verdünnt. Als Acceptorlösung wird Iod in Chloroform (2,0 ml 10^{-3} mol/l) bzw. π-Acceptor (TCNQ, DDQ, TeNF...) in Acetonitril (1,0 ml 2 mg/ml) verwendet.

Durchführung der Bestimmung

Aus den Stammlösungen der Imidazolinbasen (0,1 mg/100 ml) pipettiert man verschiedene Volumina in 10.0 ml Meßkolben, fügt die Acceptorlösung hinzu und verdünnt auf 10,0 ml. Die Extinktionen der gefärbten Lösungen wurden bei den Absorptionsmaxima des EDA-Komplexes bzw. des Radikalanions gegen die Referenzlösung des Acceptors abgelesen.

Zu II g

Berechnung der Eichgeraden von Tolazolin und Xylometazolin mit Iod.

Die Berechnung der Eichgeraden ($y = a + bx$) erfolgte mit einem Hewlett-Packard 97 Rechner.

(a) Tolazolin-Iod-Komplex (λ_{max}: 365 nm)

c mg/100 ml	E_{365}
0.8	0.23
1.0	0.28
1,2	0.35
1,4	0.39
1,6	0.45

a= 0,01 b= 0,275 r= 0,9821

$$E_{365} = 0{,}01 + 0{,}275\ C$$

(b) Xylometazolin-Iod-Komplex (λ_{max}: 290 nm)

c mg/100 ml	E_{290}
0.5	0.21
1.0	0.42
1,5	0.63
1,8	0,77
2,0	0.84

a= - 0.003 b= 0.424 r= 0.9995

$$E_{290} = -0.003 + 0.424\ C$$

Zu II 9

Quantitative Bestimmung von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^{R}Tabletten mit Iod

Wirkstoffgehalt von 1 Tablette: 25,0 mg Tolazolinhydrochlorid. 10 Tabletten wurden zu einem Pulver verrieben. 0,186 g Tablettenmasse ≙ 25,0 mg Tolazolinbase wurden mit destilliertem Wasser 10 Minuten auf 30°C erhitzt. Die Matrix wurde abfiltriert, mit Ammoniak (10%) alkalisiert, dreimal mit je 5 ml Chloroform ausgeschüttelt und auf 25,0 ml aufgefüllt. Nach dem Verdünnen um das 10fache (≙ 0,1 mg Base/ 1,0 ml Stammlösung) wurden verschieden große Volumina mit Iodlösung (2,0 ml, 10^{-3} mol/l) versetzt. Die Extinktionen der gefärbten Lösungen wurden beim Absorptionsmaximum des CT-Komplexes ($\lambda_{365\ nm}$) gegen eine Referenzlösung des Iods gemessen.

Quantitative Bestimmung von Xylometazolinhydrochlorid in Otriven^{R} Tropfen mit Iod

1,0 ml Tropfen enthält 0,5 mg Xylometazolinhydrochlorid. Verschieden große Volumina der Otriven^{R} Tropfen (1,5; 2,0; 2,5 ml...) wurden mit destilliertem Wasser bis 5 ml verdünnt, mit Ammoniak (10%) alkalisiert und dann dreimal mit je 2 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden auf 10,0 ml aufgefüllt und zu jeweils 1,0 ml dieser Stammlösungen wurden 2,0 ml Iodlösung gegeben und bis 10.0ml aufgefüllt. Die Extinktionen wurden bei $\lambda_{290\ nm}$ gegen eine Iod-Referenzlösung vermessen.

Der Konzentrationsbereich der vermessenen Lösungen lag zwischen 1,2 und 2,0 mg/100 ml (Tolazolin) bzw. 0,65 und 1,31 mg/100 ml (Xylometazolin).

Der prozentuale Gehalt des deklarierten Wertes (% d.D) des Tolazolinhydrochlorids in Priscol^{R} Tabletten bzw. Xylometazolinhydrochlorids in Otriven^{R} Tropfen ist:

$$\%\ d.D = f \cdot \frac{C\ gef.}{C\ theor.} \cdot 100$$

$$f: \frac{Mol \cdot Masse\ Base\text{-}HCl}{Mol \cdot Masse\ Base}$$

Zu II , 9

% Gehalt des deklarierten Wertes von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^{R} Tabletten mit Iod

C mg/100 ml theor.		$E^{CT}_{\lambda 365nm}$	C mg/100 ml gef.		%Gehalt
Tolazolin-base	Tolazolin-HCl		Tolazolin-base	Tolazolin-HCl	
1,20	1,47	0.33	1,16	1,42	96,60
1,40	1,72	0.39	1,38	1,69	98,30
1,60	1,96	0.43	1,53	1,88	95,90
2,00	2,46	0.54	1,93	2,37	96,40

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung 96,8 $\pm$ 1,04

% Gehalt des deklarierten Wertes von Xylometazolinhydrochlorid in Otriven^{R} Tropfen mit Iod

C mg/100 ml theor.		$E^{CT}_{\lambda 290\ nm}$	C mg/100 ml gef.		%Gehalt
Xylometazolinbase	Xylometazolin-HCl		Xylometazolinbase	Xylometazolin-HCl	
0.65	0,75	0,27	0,64	0,74	98,7
0,87	1,00	0,36	0,86	0,99	99,0
1,08	1,24	0,45	1,07	1,23	99,2
1,31	1,51	0,55	1,30	1,50	99,3

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung 99,05 $\pm$ 0,26

Zu III

Reaktionen der Imidazolinbasen mit π-Acceptoren

1. Umsetzung mit 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan (TCNQ)

Zu III, 1 b

ESR-Messung der Reaktionslösung von Naphazolin mit TCNQ

Äquimolare Mengen 10^{-4} mol/l von Naphazolin und TCNQ wurden in Methanol umgesetzt und ESR-spektroskopisch nach kräftiger Stickstoffspülung untersucht.

Meßbereich:	20 G
Modulationsamplitude:	50 mG
Meßzeit:	8 Minuten

Zu III , 1 c

Herstellung von Naphazolin-TCNQ

Zu einer siedenden Lösung von 0,2 mol TCNQ in Acetonitril wurde eine siedende Lösung von 0,1 mol Naphazolin in Acetonitril gegeben. Bei der Umsetzung war eine Färbung nach Grün zu beobachten. Nach einigen Stunden wurden die schwarzgrün ausfallenden Nadeln abfiltriert, mit einer Etherlösung nachgewaschen, aus Acetonitril umkristallisiert und dann über $CaCl_2$ getrocknet.

Naphazolin-TCNQ

$C_{26}H_{18}N_6$ (414) Ber.: C 75,36 H 4,35 N 20,29
Gef.: C 75,16 H 4,35 N 20,40

Zu III , 1 e

Berechnung der Eichgeraden von Tolazolin und Xylometazolin mit TCNQ

1. Tolazolin-TCNQ (λ_{max} 745 nm)

C mg/100 ml	E_{745}
0.4	0.25
0.6	0.39
0.8	0.51
1.0	0.64
1.2	0.78

a= - 0.014 b= 0.66 r= 0.9947

$$E_{745} = - 0.014 + 0.66\ C$$

2. Xylometazolin-TCNQ (λ_{max} 745 nm)

C mg/100 ml	E_{745}
0.4	0.22
0.6	0.36
0.8	0.45
1.0	0.58
1.2	0.70
1.4	0.80

a= - 0.002 b= 0.579 r= 0.9976

$$E_{745} = - 0.002 + 0.579\ C$$

Zu III 1, e

Quantitative Bestimmung von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^{R} Tabletten mit TCNQ

10 Tabletten wurden zu einem Pulver verrieben. 0,186 g Tablettenmasse ≙ 25.0mg Tolazolinbase wurde wie bei der Bestimmung von Tolazolin mit Iod (S.111) behandelt. Nach dem Verdünnen um das 10fache (≙ 0,1 mg Base/1,0 ml Stammlösung) wurde das unpolare Lösungsmittel (Chloroform) den verschieden großen Volumina unter N_2 abgezogen. Die Rückstände wurden in Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von TCNQ-Lösung (1,0 ml, 2mg/ml) wurden die Extinktionen der gefärbten Lösungen bei 745 nm gegen eine TCNQ-Referenzlösung abgelesen.

Quantitative Bestimmung von Xylometazolinhydrochlorid in Otriven^{R} Tropfen mit TCNQ

Verschieden große Volumina der Otriven^{R} Tropfen 1,5, 2,0, 2,5 ml... wurden wie bei der Bestimmung von Xylometazolin mit Iod (S.112) behandelt. Die Chloroformphasen, jeweils 1,0 ml der Stammlösungen, wurden unter N_2 abgezogen. Anschließend verfährt man wie bei der Bestimmung von Tolazolin mit TCNQ.

Der Konzentrationsbereich der gemessenen Lösungen ist zwischen 0,5 und 0,8 mg Base/100 ml (Tolazolin) bzw. 0,65 und 1,31 mg/100 ml (Xylometazolin).
Der prozentuale Gehalt des deklarierten Wertes (% d.D) von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^{R} Tabletten bzw. Xylometazolinhydrochlorid in Ortiven^{R} Tropfen ist:

$$\% \text{ d.D} = f \frac{C_{gef.}}{C_{theor.}} \cdot 100$$

$$f = \frac{\text{Mol. Masse Base-HCl}}{\text{Mol. Masse Base}}$$

Zu III, 1, e

% Gehalt des deklarierten Wertes von Tolazolinhydrochlorid in Priscol^{R} Tabletten mit TCNQ

C mg/100 ml theor.		E_{745}	C mg/100 ml gef.		%Gehalt
Tolazolin-base	Tolazolin-HCl		Tolazolin-base	Tolazolin-HCl	
0,5	0,61	0.30	0,48	0,59	96,7
0,6	0,74	0.36	0,57	0,70	94,6
0,7	0,86	0.43	0,67	0,82	95,3
0,8	0,98	0.51	0,79	0,97	98,8

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung 96.4 $\pm$ 1,85

% Gehalt des deklarierten Wertes von Xylometazolinhydrochlorid in Otriven^{R} Tropfen mit TCNQ

C mg/100 ml theor.		E_{745}	C mg/100 ml gef.		%Gehalt
Xylometazolin-base	Xylometa-zolin-HCl		Xylometa-zolin-Base	Xylometa-zolin-HCl	
0,65	0,75	0.37	0,64	0,74	98.7
0,87	1,00	0.51	0,88	1,01	101,0
1,08	1,24	0.62	1,07	1,23	99,2
1,31	1,51	0.74	1,28	1,47	97,4

Mittelwert $\pm$ Standardabweichung 99,08 $\pm$ 1,49

Zu III 2

Reaktionen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ)

Zu III, 2, b

ESR-Messung der Reaktionslösung von Imidazolinbasen mit DDQ

Äquimolare Konzentrationen 10^{-3} mol/l von Imidazolinbase und DDQ wurden in Acetonitril umgesetzt und ESR-spektroskopisch nach Stickstoffspülung durchgeführt.

Meßbereich: 4 G
Modulationsamplitude: 25 mG
Meßzeit: 2 Minuten

Zu III, 2, c

Herstellung des CT-Komplexes von Antazolin bzw. Oxymetazolin mit DDQ

Zu einer siedenden Lösung von 0,02 mol DDQ in $CHCl_3$ wurde eine siedende Lösung von 0,015 mol Antazolin oder Oxymetazolin in $CHCl_3$ angegeben. Die Reaktionslösung scheidet beim Abkühlen einen gelbbraunen Niederschlag ab. Man filtriert von der Mutterlauge ab, wäscht mit $CHCl_3$ und trocknet über $CaCl_2$.

Antazolin-DDQ (492) Schmp. 105°-109°

$C_{25}H_{19}N_5O_2Cl_2$	Ber.	C 60,98	H 3,86	N 14,23	O 6.50	Cl 14
	Gef.	C 61.10	H 3.90	N 14.55	O 6.30	Cl 15

Oxymetazolin-DDQ (487) Schmp. 170°-175°

$C_{24}H_{24}N_4O_3Cl_2$	Ber.	C 59,14	H 4,93	N 11,49	O 9,86	Cl 14
	Gef.	C 60,10	H 4,85	N 11,66	O 9,90	Cl 13

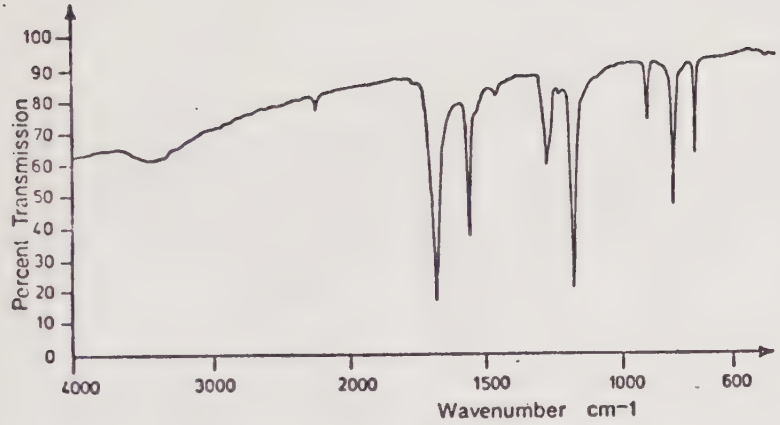


Abb.62a: IR-Spektrum von DDQ

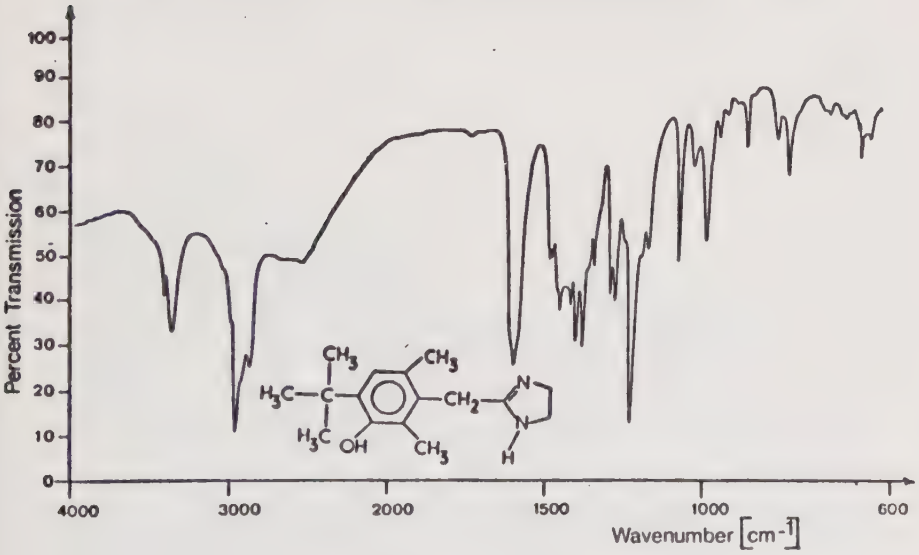


Abb.62b: IR-Spektrum von Oxymetazolin

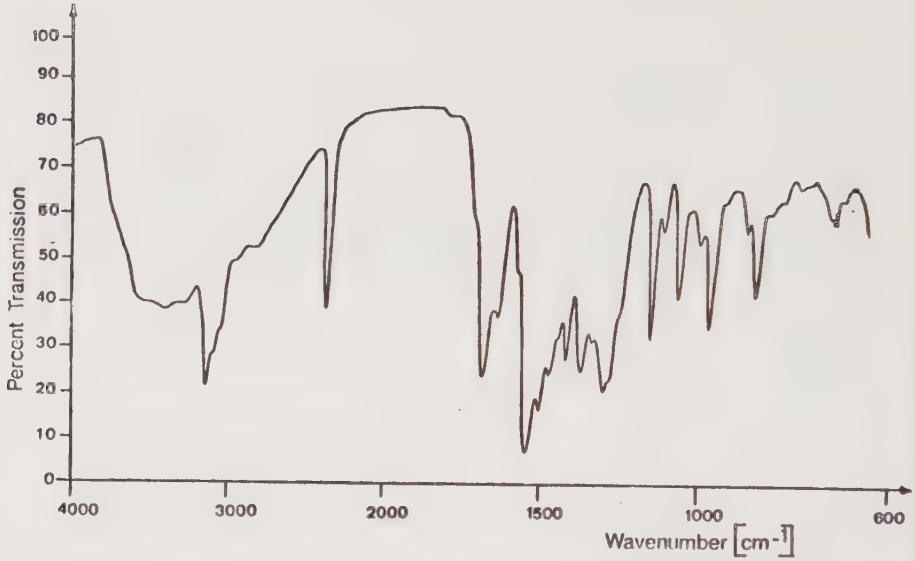


Abb.62c: IR-Spektrum des Oxymetazolin-DDQ-Komplexes

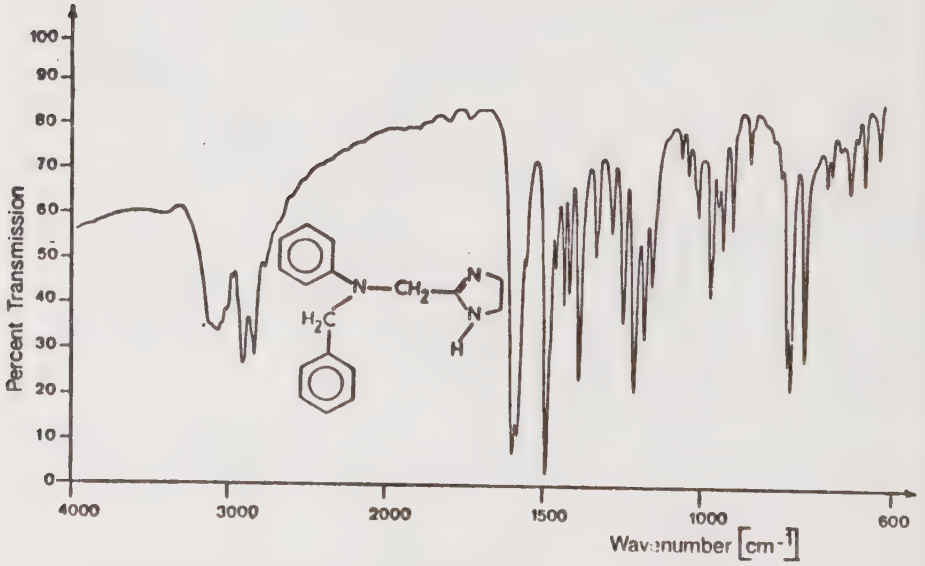


Abb.63a: IR-Spektrum von Antazolin

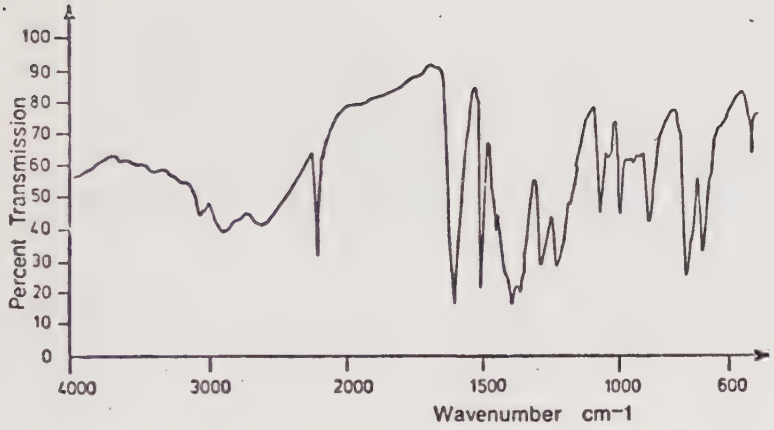


Abb.63b: IR-Spektrum des Antazolin-DDQ-Komplexes

3. Umsetzung mit p-Chloranil

Zu III, 3, b

ESR-spektroskopische Untersuchung des Tetrachloro-p-benzosemichinon-Radikalanions über EDA-Komplexbildung

Äquimolare Konzentrationen 0,001 mol/l der Imidazolinbase und p-Chloranil wurden in Acetonitril umgesetzt und ESR-spektroskopisch nach Stickstoffspülung untersucht.

Herstellung des Tetrachloro-p-benzosemichinon-Radikalanions

Die Herstellung des p-Chloranilanions erfolgte durch die Reduktion der Lösung von p-Chloranil in Acetonitril mit Kaliumiodid.

Meßbereich: 40 G
Modulationsamplitude: 5.0 G
Meßzeit: 2 Minuten

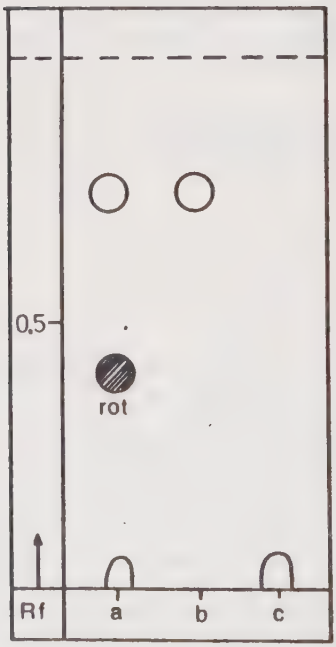
Zu III, 3,c

Herstellung der EDA-Verbindungen von Tolazolin bzw. Naphazolin mit p-Chloranil

Zu einer Lösung von 0,02 mol p-Chloranil in $CHCl_3$ wurde eine Lösung von0.02 mol Tolazolin oder Naphazolin in $CHCl_3$ gegeben. Bei der Umsetzung war eine rote Färbung zu beobachten. Die Reaktionslösung wurde vom nicht gelösten p-Chloranil abfiltriert. Man trennte die tiefrot gefärbte Lösung säulenchromatographisch, als Elutionsmittel diente $CHCl_3$/Methanol (Abb.64).

Tolazolin-p-Chloranil

$C_{26}H_{24}N_2O_2Cl_4$ (566) Ber. C 55,12 H 4,24 N 9,89 O 5,65 Cl Z
Gef. C 54,74 H 4,11 N 9,69 O 5,98 Cl Z



Adsorbens
Kieselgel F 254-Fertigplatte

Fließmittel
$CHCl_3$/Methanol (90:10)

Detetkion
UV 254/366 nm

a - Reaktionslösung des Tolazolin-p-Chloranils
b - p-Chloranil
c - Tolazolin

Abb.64: Schematisches Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösung von Tolazolin und p-Chloranil

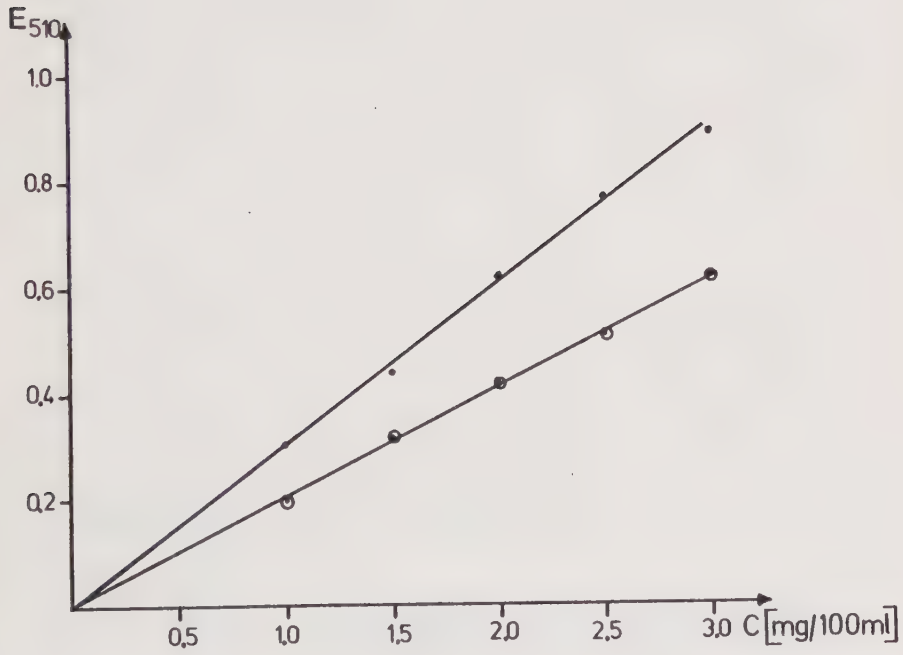


Abb.65a: Eichkurven der Umsetzung von Tolazolin (·····) und Naphazolin (⊙ ⊙ ⊙ ⊙) mit p-Chloranil in $CHCl_3$

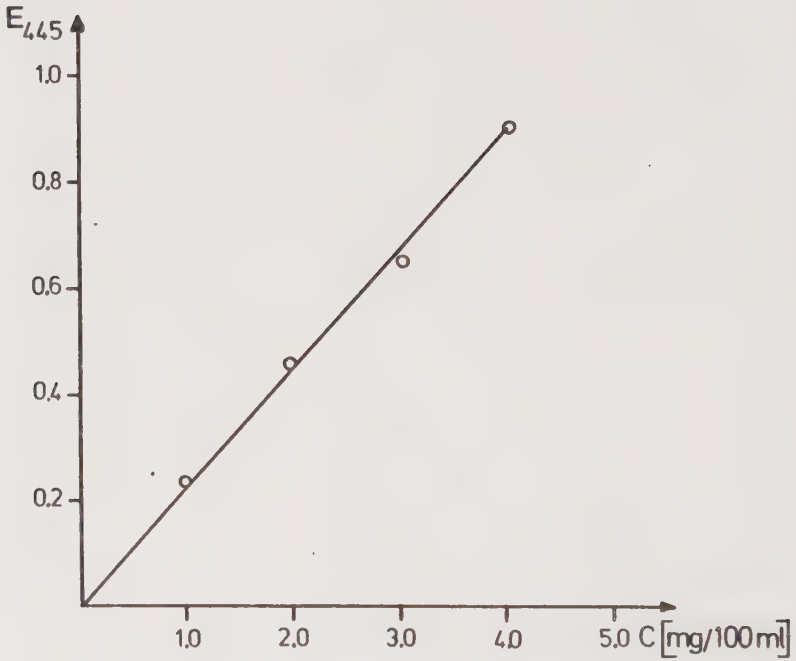


Abb.65b: Eichkurve der Umsetzung von Oxymetazolin mit p-Chloranil in Acetonitril

4. Umsetzung mit den Nitrofluorenonen 2,4,5,7-Tetranitrofluorenon (TeNF) und 9- Dicyanomethylentrinitrofluorenon (DTF)

Zu III 4, b

ESR-spektroskopische Untersuchung des TeNF-Radikalanions

Zu einer Lösung von TeNF in Methanol 10^{-4} mol/l gibt man eine Lösung von Naphazolin 10^{-4} mol/l. Nach dem Durchspülen mit N_2 und anschließendem Zuschmelzen des Meßröhrchens wird das Radikal vermessen.

Meßbereich: 20 G
Modulationsamplitude: 125 mG
Meßzeit: 4 Minuten

Zu III, 4, d

Herstellung von Naphazolin-TeNF

Eine siedende Lösung von 0,1 mol Naphazolin in Acetonitril wurde mit einer siedenden Lösung von 0,2 mol TeNF in Acetonitril umgesetzt. Die Lösung färbt sich Violett. Man verdünnte mit CCl_4. Nach dem Abkühlen, d.h. nach einigen Stunden, wurden die ausgefallenen Nadeln abfiltriert, mit einer Etherlösung nachgewaschen, aus Acetonitril umkristallisiert und dann über $CaCl_2$ getrocknet.

Naphazolin-TeNF

$C_{27}H_{18}N_6O_9$ (570)	Ber.	C 56,84	H 3,16	N 14,74	O 25,26
	Gef.	C 56,62	H 3,90	N 14,10	O 25,70

Herstellung von Oxymetazolin-DTF

Zu einer siedenden Lösung von 0,1 mol Oxymetazolin wurde eine siedende Lösung von 0,2 mol DTF gegeben. Die Lösung färbt sich Grün. Anschließend verfährt man wie bei der Herstellung von Naphazolin-TeNF.

Oxymetazolin-DTF

$C_{32}H_{29}N_7O_7$ (623)	Ber.	C 61,64	H 4,65	N 15,73	O 17,98
	Gef.	C 61,40	H 4,85	N 15,20	O 17,80

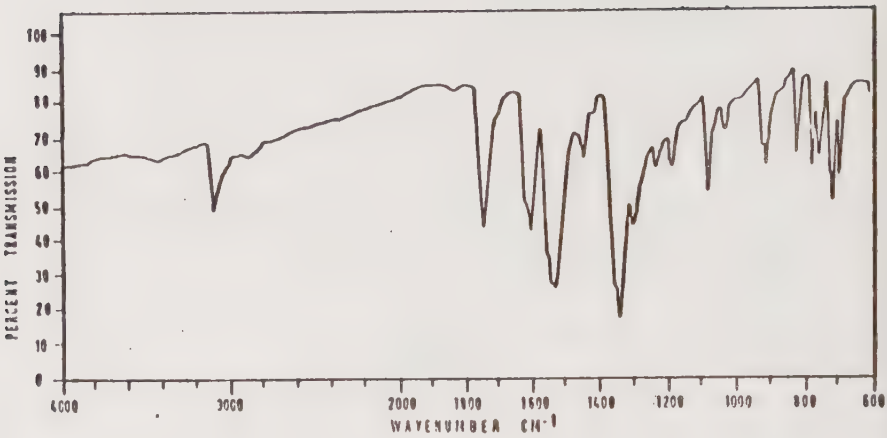


Abb.66a: IR-Spektrum von TeNF

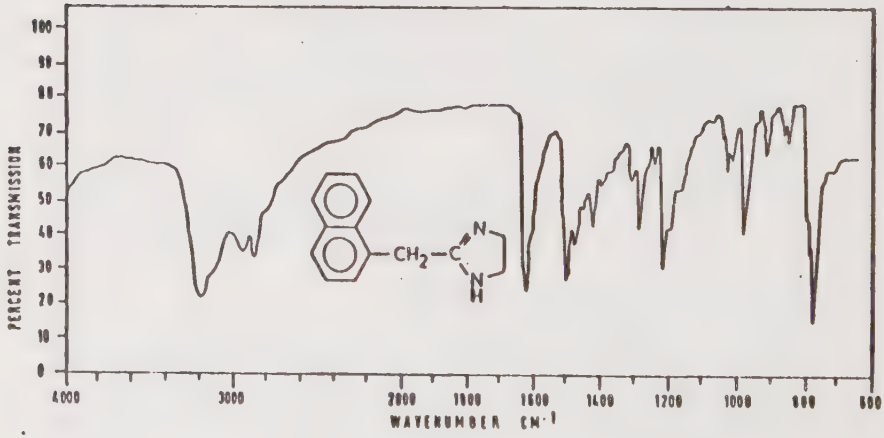


Abb.66b: IR-Spektrum von Naphazolin

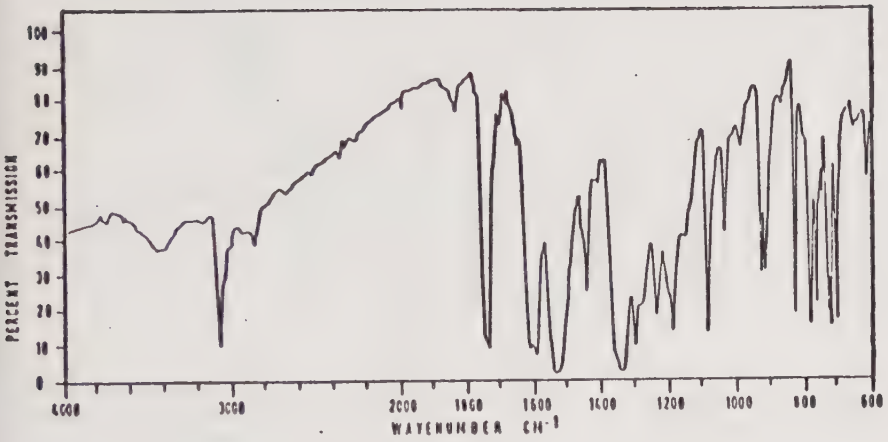


Abb.66c: IR-Spektrum des Naphazolin-TeNF-Komplexes

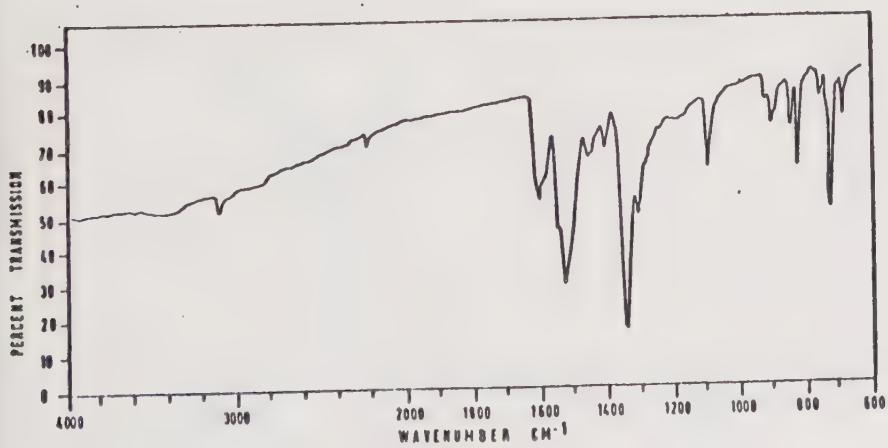


Abb.67a: IR-Spektrum von DTF

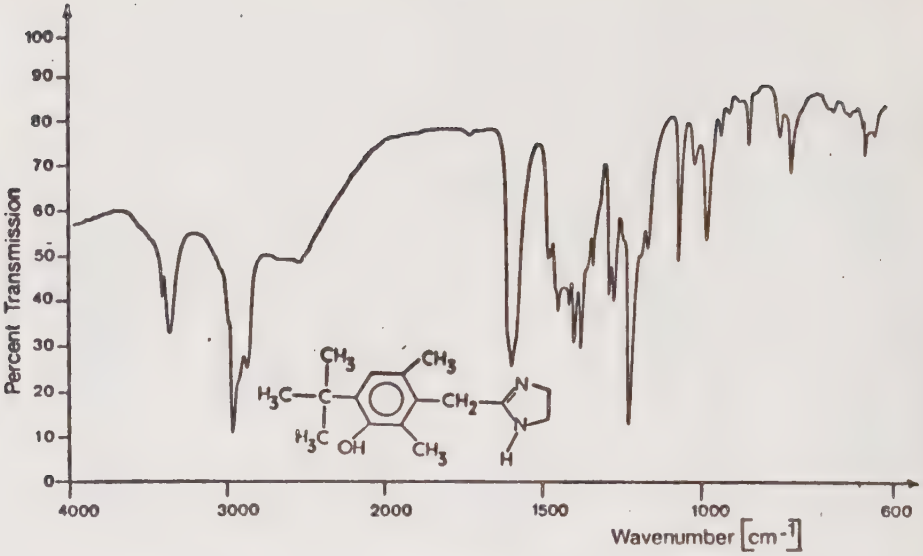


Abb.67b: IR-Spektrum von Oxymetazolin

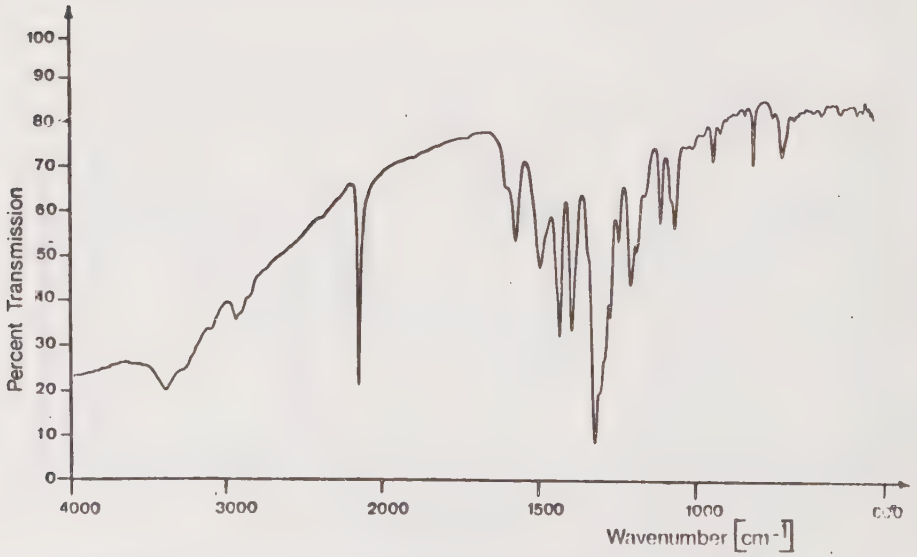


Abb.67c: IR-Spektrum des Oxymetazolin-DTF-Komplexes

Zu IV. Dünnschichtchromatographische Detektion der Imidazolinbasen durch CT- und Radikalbildung

Acceptor-Lösungen

Die Sprühreagenzien von Iod und p-Chloranil wurden bei einer Konzentration von 10^{-2}mol/l in Chloroform und von TCNQ, TeNF.... bei einer Konzentration von 0,2% in Acetonitril verwendet.

VII. Literaturverzeichnis

1 K.-A.Kovar und W.Mayer,
Pharm.Unserer Zeit 8 , 46 (1979)

2 R.Foster, Organic Charge-Transfer Complexes,
Academic Press, London und New York 1969

3 G.Briegleb, Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe,
Springer-Verlag, Berlin 1961

4 A.M.Taha, A.K.S.Ahmed,C.S.Gomaa und H.M.El-Fatatry,
J.Pharm.Sci.63,1853(1974)

5 K.-A.Kovar, W.Mayer und H.Auterhoff,
Arch.Pharm.(Weinheim) 314,447 (1981)

6 R.E.Miller und W.F.K.Wynne-Jones,
J.Chem.Soc.1959,2375

7 W.Mayer,
Dissertation , Tübingen 1980

8 M.W.Hanna und A.L.Ashbaugh ,
J.Phys.Chem.68,811 (1964)

9 R.Foster und C.A.Fyfe,
Trans.Faraday Soc.61, 1626 (1965)

10 A.Taha und G.Rücker,
Arch.Pharm (Weinheim) 310, 485 (1977)

11 R.Foster, D.L.Hammick und B.N.Parsons,
J.Chem.Soc.1956, 3881

12 G.Briegleb und J.Czekalla,
Z.Elektrochem. 58, 249 (1954)

13 J.G.Heathcote, G.J.Hill, P.Rothwell und M.A.Slifkin,
Biochem.Biophys.Res.Commun. 153,13 (1968)

14 M.E.Browne, A.Ottenberg und R.L.Brandon,
J.Chem.Phys.41,3265 (1964)

15 H.Kainer, D.Bijl und A.C.Rose-Innes,
Naturwiss.41,303(1954)

16 Y.Matsunaga und C.A.McDowell,
Nature(London) 185, 916(1960)

17 M.Orchin und E.O.Woolfolk,
J.Chem.Soc.68,1727(1946)
18 M.S.Newman und H.Boden,
Org.Synth. 24, 95 (1962)
19 T.K.Mukherjee und L.A.Levasseur,
J.Org.Chem. 30, 644 (1965)
20 M.S.Newman und J.Blum,
J.Am.Chem.Soc.86, 5600 (1964)
21 G.Rücker und A.Taha,
J.Chromatogr . 132, 165 (1977)
22 D.P.Stevenson und G.M.Koppinger ,
J.Am.Chem . Soc.84, 149 (1962)
23 E.G.C.Clark , Isolation and Identification of Drugs,
pharmaceutical Press , London 1974
24 A.Finch , P.N.Gate, F.N.Diekson und F.F.Bentley ,
Chemical Application of Far Infrared Spectroscopy ,
Academic Press , London, New York 1970
25 H.Yada, J.Tanaka und S.Nagakura ,
J.Mol.Spectrosc. 9,461 (1962)
26 Hesse/Meier/Zeeh , Spektroskopische Methoden in der
organischen Chemie , Georg Thieme Verlag , Stuttgart 1979
27 M.J.Shapiro ,
J.Am.Chem.Soc. 43 ,743 (1978)
28 R.C.Griffith, D.M.Grant und J.D.Roberts,
J.Org.Chem.40,3728 (1975)
29 Breitmair und Bauer ,^{13}C-NMR-Spektroskopie - Georg Thieme-
Verlag- Stuttgart 1977
30 R.T.C.Brownlee, G.Butt, M.P.Chan und R.D.Tomson ,
J.Chem.Soc.,Perkin Trans. 2 ,1486 (1976)
31 J.Rose, Advanced physico-chemical Experiments, Pittman,
London 1964

32 H.A.Benesi und J.H.Hildebrand,
J.Am.Chem.Soc.71,2703 (1949)
33 N.J.Rose und R.S.Drago
J.Am.Chem.Soc. 81, 6138 (1959)
34 L.R.Melby, R.J.Harder, W.R.Hertler, W.Mahler, R.E.Benson und W.E.Mochel,
J.Am.Chem.Soc.84,3374 (1962)
35 R.Foster und I.Horman
J.Chem.Soc.(B) 1966,171
36 R.D.Srivastava und G.Prassad,
Spectrochim.Acta 22,1869 (1966)
37 W.J.Sep.,J.W.Verhoeven und Th.J.De Boer,
Tetrahedron 35,2161 (1979)
38 P.R.Hammond,
J.Chem.Soc. 1963,3113
39 The Chemistry of the Quinoid Compounds " Part I " , John Wiley Sons , London , New York , Sydney and Toronto 1974
40 R.Dehl und G.Fraenkel ,
J.Chem.Phys. 39, 1793 (1963)
41 T,K.Mukherjee und L.A.Levasseur,
J.Org.Chem.30,644 (1965)

Lebenslauf

Name	Abdel-Hamid, Mohamed El-Sayed
Geburtsort und-tag	Alexandria/Ägypten, 2 Nov.1951
Familienstand	verheiratet mit Sanaa geb. El-Akkad seit 1976, 2 Kinder

Schulischer Werdegang

1957 bis 1963	Grundschule
1963 bis 1966	Gymnasium (Preparatory school)
1966 bis 1969	Gymnasium (Secondary school)
Juni 1969	Abitur

Beruflicher Werdegang

Oktober 1969	Pharmaziestudium an der Universität Alexandria, Ägypten
Mai 1973 bis Oktober 1973	Apothekenpraktikum
Juni 1974	Pharmazieabschlußprüfung
Juli 1974 bis November 1974	Apotheker in der Cleopatra-Apotheke, Alexandria
November 1974	Assistent an der Fakultät für Pharmazie der Universität Alexandria, Abteilung für pharmazeutisch-analytische Chemie
April 1975	Anfertigung der Magisterarbeit in pharmazeutisch-analytischer Chemie
September 1978	Magistergrad in Pharmazie (pharmazeutisch-analytische Chemie)

April 1979	Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD)
April bis September 1979	Deutschkurs am Goethe-Institut, Schwäbisch Hall
Oktober 1979	Anfertigung der vorliegenden Dissertation
Oktober 1982	Abschluß der Arbeit

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Professor Dr. K.-A.Kovar waren die Professoren und Dozenten :
H.Abdine, S.Soliman, M.Abdel-Hady El-Sayed, A.Wahbi und S.Belal (Pharmazeutisch-analytische Chemie).
I.Ibrahim, A.Omar, S.Reda und Y.El-Beltagy (Pharmazeutische Chemie).
S.A.Khalil und H.El-Schebini (Technologie) .
R.Saleh und M.Khafaga (Biologie).
R.T.Youssef und A.El-Kholi (Mikrobiologie)
E.Hamed und A.Ghasal (Pharmakologie).